

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2024年4月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

876311

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

細菌ワクチン類 生物学的製剤基準

沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン

（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

プレベナー20<sup>®</sup>水性懸濁注Prevenar20<sup>®</sup> Suspension Liquid for Injection

剤形	懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1シリンジ中 ポリサッカライド血清型1 2.2μg ポリサッカライド血清型11A 2.2μg ポリサッカライド血清型3 2.2μg ポリサッカライド血清型12F 2.2μg ポリサッカライド血清型4 2.2μg ポリサッカライド血清型14 2.2μg ポリサッカライド血清型5 2.2μg ポリサッカライド血清型15B 2.2μg ポリサッカライド血清型6A 2.2μg ポリサッカライド血清型18C 2.2μg ポリサッカライド血清型6B 4.4μg ポリサッカライド血清型19A 2.2μg ポリサッカライド血清型7F 2.2μg ポリサッカライド血清型19F 2.2μg ポリサッカライド血清型8 2.2μg ポリサッカライド血清型22F 2.2μg ポリサッカライド血清型9V 2.2μg ポリサッカライド血清型23F 2.2μg ポリサッカライド血清型10A 2.2μg ポリサッカライド血清型33F 2.2μg CRM <sub>197</sub> ：約51μg（たん白質量として）
一般名	和名：沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体） 洋名：Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine adsorbed (Mutated diphtheria CRM <sub>197</sub> conjugate)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年3月26日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a>

本IFは2024年3月作成（第1版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	2
3. 製品の製剤学的特性 .....	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3
6. RMPの概要 .....	4
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 販売名 .....	5
2. 一般名 .....	5
3. 構造式又は示性式 .....	5
4. 分子式及び分子量 .....	5
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	6
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 物理化学的性質 .....	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	8
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 剤形 .....	9
2. 製剤の組成 .....	10
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	11
4. 力価 .....	11
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	11
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	12
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	13
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	13
9. 溶出性 .....	13
10. 容器・包装 .....	13
11. 別途提供される資材類 .....	13
12. その他 .....	13
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 効能又は効果 .....	14
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	14
3. 用法及び用量 .....	15
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	16
5. 臨床成績 .....	19
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>45</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	45
2. 薬理作用 .....	45
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>49</b>
1. 血中濃度の推移 .....	49
2. 薬物速度論的パラメータ .....	49
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	50
4. 吸収 .....	50
5. 分布 .....	50

6. 代謝	51
7. 排泄	51
8. トランスポーターに関する情報	51
9. 透析等による除去率	51
10. 特定の背景を有する患者	51
11. その他	51
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>52</b>
1. 警告内容とその理由	52
2. 接種不適合者	52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	52
5. 重要な基本的注意とその理由	53
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	54
7. 相互作用	56
8. 副反応	57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
10. 過量投与	59
11. 適用上の注意	60
12. その他の注意	62
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>63</b>
1. 薬理試験	63
2. 毒性試験	63
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>66</b>
1. 規制区分	66
2. 有効期間	66
3. 包装状態での貯法	66
4. 取扱い上の注意	66
5. 患者向け資材	66
6. 同一成分・同効薬	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	67
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	67
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	67
11. 再審査期間	67
12. 投薬期間制限に関する情報	67
13. 各種コード	67
14. 保険給付上の注意	67
<b>XI. 文献</b>	<b>68</b>
1. 引用文献	68
2. その他の参考文献	69
<b>XII. 参考資料</b>	<b>70</b>
1. 主な外国での発売状況	70
2. 海外における臨床支援情報	74
<b>XIII. 備考</b>	<b>77</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	77
2. その他の関連資料	77

[略語表]

略語	略語内容	
7vPnC	7-valent pneumococcal conjugate vaccine	7 価肺炎球菌結合型ワクチン
13vPnC	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	13 価肺炎球菌結合型ワクチン
AE	Adverse event	有害事象
CI	Confidence interval	信頼区間
CRM <sub>197</sub>	Cross-reactive material 197	ジフテリア交差反応性物質 197 (無毒性変異ジフテリア毒素)
dLIA	direct Luminex immunoassay	直接結合 Luminex イムノアッセイ
DTaP	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき
DTaP-IPV	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis, inactivated poliovirus	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス
DTaP-IPV-HBV	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis, inactivated poliovirus, and hepatitis B virus	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス、B 型肝炎ウイルス
EU	European Union	欧州連合
FHA	Filamentous hemagglutinin	線維状赤血球凝集素
FIB	Fibrinogen	フィブリノゲン
GM	Geometric mean	幾何平均
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b	ヘモフィリスインフルエンザ菌 b 型
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MMR	Measles, mumps, rubella	麻疹・おたふくかぜ・風しん
NDCMC	Newly diagnosed chronic medical condition	新たに診断された慢性疾患
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホホワイト種
OPA	Opsonophagocytic activity	オブソニン化貪食活性
PnC	Pneumococcal Conjugate Vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PRN	Pertactin (of <i>Bordetella pertussis</i> )	(百日せき菌の) 外膜タンパク質
PT	Pertussis toxin	百日せきトキソイド
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
WHO	World Health Organization	世界保健機関
本剤		プレベナー20 水性懸濁注

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (PnPs) の抗原性により、100 種類以上の血清型に分類されるグラム陽性球菌であり、小児及び高齢者における主要な呼吸器病原菌である<sup>1)</sup>。小児の多くは無症状のまま鼻咽頭に保菌しているが、免疫力の低下等により菌が進展し、気管支炎、肺炎、中耳炎等の非侵襲性肺炎球菌感染症や敗血症、髄膜炎等の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を引き起こす。

PnPs は T 細胞非依存型抗原であるため、免疫系の未熟な 2 歳未満の乳幼児では十分な抗体産生が誘導されない。そのため、PnPs にキャリアタンパク質を結合させることにより T 細胞依存性反応を誘導し、2 歳未満の乳幼児においても免疫反応を惹起し、免疫記憶を誘導することが可能な肺炎球菌結合型ワクチン (PnC) としてプレベナー (7vPnC) ※ (血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F を含む 7 価の肺炎球菌結合型ワクチン) が開発された。その後、7vPnC に含まれる 7 つの血清型に加え、1、3、5、6A、7F 及び 19A が含まれる 13 価肺炎球菌結合型ワクチンであるプレベナー13 水性懸濁注 (13vPnC) が開発された。

本邦では 2010 年 2 月に乳幼児に対する IPD 予防を適応として 7vPnC が承認され、2013 年 11 月に 13vPnC へ切替えられた。一方で、小児での 13vPnC に含まれない血清型に起因する肺炎球菌感染症の罹患リスクは依然として大きく、2015 年における 5 歳未満の重度肺炎球菌感染症の症例数は世界で 367 万例、死亡は 318,000 例と推定されている。<sup>2)</sup> また、肺炎球菌は多くの国で抗菌薬耐性率が上昇していることから、WHO は 2017 年に新規抗菌薬の開発優先度の高い病原体の 1 つとして肺炎球菌を挙げており、耐性菌に対処するためには予防対策も重要としている<sup>3)</sup>。

本邦では小児に対する肺炎球菌ワクチンとして、2024 年 3 月現在、13 価肺炎球菌結合型ワクチン (13vPnC) 及び 15 価肺炎球菌結合型ワクチンが製造販売されている。また、肺炎球菌による重篤な疾患に罹患するリスクが高い小児に対して、23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23) が製造販売されている。

プレベナー20 水性懸濁注 (以下、本剤) は、13vPnC と共通する 13 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) に加え、7 つの血清型 (8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F) の PnPs-ジフテリア交差反応性物質 197 (CRM<sub>197</sub>) 結合体を有効成分とし、アジュバント (免疫補助剤) として、リン酸アルミニウムを添加した米国ファイザー社が開発した 20 価肺炎球菌結合型ワクチンである。7 つの追加血清型は、世界的な IPD 及び粘膜疾患の罹患率<sup>4、5)</sup>、だけでなく、抗菌薬耐性 (血清型 10A、11A、15B 及び近縁に分類される血清型 15C、22F 及び 33F)<sup>6)~9)</sup>、アウトブレイクとの関連性 (血清型 8 及び 12F)<sup>10~13)</sup>、並びに髄膜炎との関連<sup>14~16)</sup> 又は高い致死率など疾患重症度が高くなる傾向 (全 7 追加血清型)<sup>17、18)</sup> を含む、医学的に重要な特性に基づいて選択された。本邦では、2015~2017 年に実施した小児の IPD 及び非 IPD に関する全国調査の結果、IPD 症例のうち最も多い血清型は 24F で、次いで 12F、15A 及び 15B/C であった。しかしながら、調査期間中に血清型 12F が増加し、血清型 24F が顕著に減少した結果、16 歳未満の小児では、2017 年に最も多い血清型は 12F となった。本剤に含まれる 7 追加血清型について、調査の最終年である 2017 年における各血清型に起因する IPD 症例の割合は、血清型 10A で 4.7%、12F で 24.6%、15B/C で 7.6%、22F で 2.9%、及び 33F で 2.9%であった<sup>5)</sup>。また、本剤に含まれる血清型に起因する IPD 症例を含む、抗菌薬非感受性 IPD が依然として存在する。2015~2016 年における米国 CDC の Active Bacterial Core surveillance system での IPD 分離株の調査では、最も多い本剤に含まれる非感受性血清型は 19A、22F、33F、15B/C、12F 及び 11A であることが示された<sup>19)</sup>。

2023年10月時点で、本剤は成人（18歳以上）を対象に、40ヵ国以上において承認されており、そのうち、米国、カナダ及びアルゼンチンで小児（6週齢～17歳）に対しても承認を取得している。本邦では2023年3月に製造販売承認申請を行い、2024年3月に、2ヵ月齢以上6歳未満の「小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防」を効能又は効果として承認された。

※：本邦では、7vPnCは13vPnCに切替わり、承認整理がされているため現在使用できない。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、キャリアタンパク質であるCRM<sub>197</sub>に結合した20種類の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）を含む肺炎球菌結合型ワクチンである。

（「IV-2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

- (2) 本剤で追加された7つの血清型（8、10A、11A、12F、15B、22F及び33F）は、世界的なIPD及び粘膜疾患の罹患率、抗菌薬耐性（血清型10A、11A、15B及び近縁に分類される血清型15C、22F及び33F）、アウトブレイクとの関連性（血清型8及び12F）、並びに髄膜炎との関連又は高い致死率など疾患重症度が高くなる傾向（全7追加血清型）を含む、医学的に重要な特性に基づいて選択された。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (3) 本剤の接種により、T細胞依存性の免疫応答及び抗体応答が誘導され、肺炎球菌感染症の予防に寄与する。また、メモリーB細胞の産生を誘導することにより、肺炎球菌に対する免疫記憶を成立させる。

（「VI-2. (1) 作用機序」の項参照）

- (4) 2～6ヵ月齢の日本人健康乳幼児を対象とした国内第Ⅲ相試験（B7471016試験）において、本剤を皮下接種したときの初回免疫（3回接種）後及び追加免疫（4回目接種）後の免疫グロブリンG（IgG）抗体濃度が規定値に達した治験参加者の割合a）は、それぞれ60.2%～100%及び91.7%～100%であった。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対する免疫グロブリンG幾何平均濃度（IgG GMC）は、それぞれ0.42μg/mL（血清型6B）～6.77μg/mL（血清型15B）、0.97μg/mL（血清型3）～18.45μg/mL（血清型15B）の範囲であった。

- a) 事前に規定したIgG抗体濃度が血清型5に対しては0.23μg/mL以上、血清型6Bに対しては0.10μg/mL以上、血清型19Aに対しては0.12μg/mL以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては0.35μg/mL以上に達した治験参加者の割合

（「V-5. 臨床成績」の項参照）

- (5) 皮下注射又は筋肉内注射のいずれの接種も可能である。

国内第Ⅲ相試験（B7471016試験）において、初回免疫（3回接種）1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合における本剤筋肉内接種群と本剤皮下接種群との差の点推定値は-5.7%（血清型1）～4.8%（血清型6A）であった。

（「V-3. 用法及び用量」（「V-5. 臨床成績」の項参照）



(6) 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、痙攣（熱性痙攣を含む）（0.1%）、血小板減少性紫斑病（頻度不明）が認められている。また、その他の副反応（発現頻度 10%以上）では、局所症状（注射部位）の副反応として疼痛・圧痛（59.9%）、紅斑（57.3%）、腫脹（45.1%）、全身性の副反応として食欲減退（46.2%）、易刺激性（79.3%）、傾眠状態（78.5%）、発熱（39.4%）が認められた。

（「Ⅷ-8. 副反応」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月：令和6年3月）

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ショック、アナフィラキシー ・痙攣（熱性痙攣を含む）	・血小板減少性紫斑病	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 ・副反応、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（及び実行）		通常 <small>の</small> リスク最小化活動 ・電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（小児）		追加 <small>の</small> リスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

プレベナー20 水性懸濁注

#### (2) 洋名

Prevenar20 Suspension Liquid for Injection

#### (3) 名称の由来

プレベナー13 水性懸濁注に準じた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) (生物学的製剤基準)

#### (2) 洋名 (命名法)

Pneumococcal 20-valent conjugate vaccine adsorbed (Mutated diphtheria CRM<sub>197</sub> conjugate)

#### (3) ステム (stem)

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) -CRM<sub>197</sub> 結合体は、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、CRM<sub>197</sub> と還元のアミノ化反応又は求核置換反応により結合させたものである。

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (血清型\*) -CRM<sub>197</sub> 結合体 (\*は血清型の番号) の化学構造につき、CRM<sub>197</sub> のリシン残基がポリサッカライドに対する結合可能な部位であるが、分子構造が複雑であるため、正確な結合部位は不明である。

### 4. 分子式及び分子量

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) -CRM<sub>197</sub> 結合体の化学構造式は、未だ明らかにされていないため、正確な分子量については不明である。

## 5. 化学名（命名法）又は本質

本剤は、肺炎球菌莢膜血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F（デンマーク式命名法）から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ CRM<sub>197</sub> と共有結合させ、これらを混合した液にアルミニウム塩を加えて不溶性とした液剤である。振り混ぜるとき、均等に白濁する。

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：20vPnC

略号：PCV20（WHO、FDA）

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）の安定性試験結果

試験	保存条件		実施期間	試験結果
	温度	容器		
長期保存試験	2～8℃	プラスチック容器	24～48 ヶ月	血清型により 12 ヶ月、18 ヶ月 又は 24 ヶ月又は 48 ヶ月まで規 格内
光安定性試験	2～8℃、総照度 120 万 lux・hr 及 び総近紫外放射エ ネルギー200W・ hr/m <sup>2</sup>		—	規格内

試験項目：

[長期保存試験] 性状、pH、遊離サッカライド、エンドトキシン、無菌、分子量分布、サッカライド含量、タンパク質量、溶解タンパク質含量

[光安定性試験] 性状、pH、遊離サッカライド、分子量分布、サッカライド含量、タンパク質量、溶解タンパク質含量

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

スロットブロット法（CRM<sub>197</sub>、ポリサッカライド）

定量法

ポリサッカライド含量：定量的速度比濁法

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ製剤：コンビネーション製品）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	プレベナー20 水性懸濁注
外観	準備中
pH	5.5～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	プレベナー20 水性懸濁注
有効成分	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体
容量	0.5mL
含量	ポリサッカライド血清型 1 : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 3 : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 4 : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 5 : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 6A : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 6B : 4.4 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 7F : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 8 : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 9V : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 10A : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 11A : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 12F : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 14 : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 15B : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 18C : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 19A : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 19F : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 22F : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 23F : 2.2 $\mu$ g ポリサッカライド血清型 33F : 2.2 $\mu$ g CRM <sub>197</sub> : 約 51 $\mu$ g (たん白質量として)
添加剤	塩化ナトリウム 4.4mg、ポリソルベート 80 0.1mg、コハク酸 0.295mg、リン酸アルミニウム 0.125mg (アルミニウム換算)、pH 調節剤 (適量)

〈参考〉

#### 製法の概要

上記 20 種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株 (Corynebacterium diphtheriae C7 ( $\beta$  197) /pPX3520) より産生させ、回収・精製した CRM<sub>197</sub> と、還元的アミノ化反応又は求核置換反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM<sub>197</sub> 結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

なお、CRM<sub>197</sub> の製造工程において、カザミノ酸 (ウシ乳由来成分) を使用している。



(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

ポリサッカライド血清型 1	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 3	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 4	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 5	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 6A	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 6B	:	4.4 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 7F	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 8	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 9V	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 10A	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 11A	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 12F	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 14	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 15B	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 18C	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 19A	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 19F	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 22F	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 23F	:	2.2 $\mu$ g
ポリサッカライド血清型 33F	:	2.2 $\mu$ g

5. 混入する可能性のある夾雑物

本品に由来する不純物は、ポリサッカライド-CRM<sub>197</sub> 結合体の分解により生じる遊離たん白質及びポリサッカライドの分解物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃ (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	48 ヶ月	48 ヶ月でポリサッカライド含量が規格外、その他は規格内
加速試験	25±2℃/60±5% RH (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、pH、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	1 ヶ月	規格内
苛酷試験	40±2℃/75±5% RH (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、pH、ポリサッカライド含量	14 日間	規格内
熱サイクル試験	25±2℃/60±5% RH で 1 ヶ月保存後、5±3℃で保存 (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	24 ヶ月	規格内
	-5±3℃及び25±2℃/60±5% RH で各3日間の保存を3サイクル繰り返しした後、5±3℃で保存 (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	24 ヶ月	規格内
	5±3℃で24ヶ月保存後、-5±3℃及び25±2℃/60±5% RH で各3日間の保存を3サイクル (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	24 ヶ月	規格内
光安定性試験	2~8℃、総照度120万lux・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m <sup>2</sup> *以上 (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、pH、ポリサッカライド含量	—	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は、他剤と混合しないこと。  
（「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 シリンジ 0.5mL 1本

(3) 予備容量

1回投与量 0.5mL を確実に投与できるよう、過量充填されている。

(4) 容器の材質

シリンジ	:	ガラス
チップキャップ	:	合成ゴム
リジッドキャップ	:	プラスチック
ルアーロックアダプター	:	プラスチック
プランジャーゴム栓	:	合成ゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

#### <解説>

本剤は、13vPnC と共通する 13 の血清型に加え、小児において重要とされる血清型 8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F の PnPs を含む肺炎球菌結合型ワクチンであり、健康小児を対象とする臨床試験の結果から、13 共通血清型による肺炎球菌感染症に対しては、13vPnC と同程度の予防効果が期待でき、7 追加血清型（8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F）による肺炎球菌感染症に対する予防にも寄与する可能性が示唆された。安全性についても重大な懸念は認められておらず、忍容可能とされた。これらを踏まえると、本剤は健康小児における肺炎球菌感染症に対する予防ワクチンの選択肢の一つになり得るとされた。

以上の検討に加え、本剤の接種対象が小児であることを明確にする必要があることから、本剤の効能又は効果を設定した。

（「V-5. 臨床成績」の項参照）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。

5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。

#### <解説>

5.1 本剤により予防効果が期待できる肺炎球菌血清型を明確にするために設定した。

本剤は、本剤に含まれる 20 の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）に起因する IPD に対して予防効果が期待される。本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症又は他の起炎菌による感染症に対する本剤の予防効果は認められていない。

5.2 本剤は、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを CRM<sub>197</sub> に結合させた結合型ワクチンであるため、ジフテリア毒素に対する抗体反応を示すこともある。しかし、ジフテリアに対する予防接種には転用できないことから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

- ・初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・追加免疫：通常、3回目接種から60日間以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に注射する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用量は、13vPnCの開発時と同様のアプローチを用いて検討し、1回0.5mL（ポリサッカライド量として血清型6Bは4.4 $\mu$ g、それ以外の各血清型は2.2 $\mu$ g）を選択した。また、日本小児科学会から不活化ワクチン接種方法として海外と同様に筋肉内接種も可能となるよう要望されている（社団法人日本小児科学会「要望書 不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について」平成23年6月16日）こと等を踏まえ、本邦では13vPnCの接種経路である皮下接種に加え筋肉内接種を検討することとした。

乳幼児を対象とした海外第Ⅱ相試験（B7471003試験<sup>20~22</sup>）、筋肉内接種）の結果、本剤の安全性プロファイルは13vPnCと類似しており、本剤の4回目接種後に20血清型すべてに対する頑健かつ機能的な免疫応答を誘導することが示された。その後、B7471003試験<sup>20~22</sup>と同様の用法及び用量を用い、2~6ヵ月齢の日本人乳幼児を対象に国内第Ⅲ相試験（B7471016試験<sup>22~24</sup>）を実施し、本剤を4回接種（皮下接種又は筋肉内接種）したときの安全性及び免疫原性を評価した〔治験参加者を本剤皮下接種群、13vPnC皮下接種（対照薬）群又は本剤筋肉内接種群のいずれかに無作為に割り付け、治験薬を4回接種（1回目：2~6ヵ月齢、2及び3回目：前回接種後4~8週、4回目：12~15ヵ月齢）〕。その結果、本剤を皮下又は筋肉内に初回免疫（3回接種）後に全20血清型に対する免疫応答が誘導され、追加免疫（4回目接種）後にブースター応答が認められた。また、局所反応及び全身反応の発現割合は本剤皮下接種群と13vPnC皮下接種群とで概ね同様であり、本剤筋肉内接種群における注射部位の腫脹及び発赤の発現割合は他の皮下接種群と比べて低かった。以上より、本剤の用法及び用量を設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 7.1 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2ヵ月齢以上6歳未満の間にある者に行う。

標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12ヵ月齢未満までに完了し、追加免疫は12ヵ月齢以降、標準として12～15ヵ月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

###### (1) 7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満（接種もれ者）

- ・初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・追加免疫：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12ヵ月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。

###### (2) 12ヵ月齢以上24ヵ月齢未満（接種もれ者）

- ・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

###### (3) 24ヵ月齢以上6歳未満（接種もれ者）

- ・1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。

7.2 CRM<sub>197</sub>とは異なるキャリアタンパク質を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤との互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。

###### 7.3 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。 [8.4、14.1.1参照]

<解説>

###### 7.1 ●標準接種スケジュール

標準的な接種スケジュールとして、13vPnCの定期接種スケジュールと同様に、標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始し、3回目接種については12ヵ月齢未満までに完了すること、追加免疫は12～15ヵ月の間に行うことと設定した。また、本剤の接種経路（皮下又は筋肉内）に基づき設定した。



###### ●接種もれ者

接種未完了者を含む15ヵ月齢から17歳までの健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験(B7471014試験)において、本剤単回筋肉内接種により、高年齢層を含む全ての年齢層の健康小児で一貫した免疫応答が確認され、安全性についても特段の懸念は認められていない。しかしながら、13vPnCの接種推奨の対象外である6歳以上の健康小児については、IPDの報告は少なく、全ての小児に対して接種が必要な状況ではないため、本剤について、13vPnCと同様に、本剤の接種対象年齢は2ヵ月齢以上6歳未満とすることとした。

また、海外第Ⅲ相試験（B7471014 試験）において 13vPnC の接種歴を有する 5 歳未満の小児及び肺炎球菌結合型ワクチン（7vPnC 又は 13vPnC）の接種歴を問わない 5 歳以上 6 歳未満の小児における本剤の接種（キャッチアップ接種）の有効性及び安全性が支持されており、13vPnC の添付文書も踏まえ、接種もれ者（定期接種未完了者）における本剤の接種スケジュールを設定した。



●接種スケジュールの切替え

本剤の免疫原性及び安全性が 13vPnC と同様であることに基づくと、7 追加血清型に対する予防効果を獲得するために、13vPnC の接種歴があるものの定期接種が完了していない小児では、接種スケジュールの任意の時点で本剤に切替えて予防接種を完了することも可能である。15 価肺炎球菌結合型ワクチンから本剤への切替えを評価した臨床試験はないものの、13vPnC から本剤への切替えと同様に、5 追加血清型に対する予防効果の獲得が期待できる。また、13vPnC 又は 15vPnC の臨床試験において、他の価数の少ない肺炎球菌結合型ワクチン（7vPnC 又は 13vPnC）から切替えた際の安全性は確認されている。

接種スケジュールの任意の時点で本剤への切替えによる予防接種の完了を検討することが適切である。

<参考>

●肺炎球菌結合型ワクチンの接種が必要な回数完了した者

13vPnC の導入により IPD の発症率は大幅に減少したものの、本剤に含有される 7 追加血清型に起因する疾病負担は依然として残っており、本剤接種により IPD 症例に対する血清型カバー率は 13vPnC 及び 15vPnC に比べて高くなる。また、海外第Ⅲ相試験（B7471014 試験）の（15 ヶ月齢以上 24 ヶ月齢未満）及びコホート 2（2 歳以上 5 歳未満）において、13vPnC の必要な回数の接種を完了している健康小児（コホート 1：75.1%及びコホート 2：88.4%）に対し、本剤を単回接種することで、7 追加血清型及び 13 共通血清型に対して免疫応答の誘導及び安全性が確認されている。また、6 歳以上の健康小児については IPD の報告が少なく全ての小児に対して接種が必要な状況ではないことを考慮して、13vPnC の接種を完了している 7 ヶ月齢以上 6 歳未満の健康小児に対して本剤を最終接種から 2 ヶ月以上空けて単回接種することは可能である。一方で、15vPnC の必要な回数の接種を完了している健康小児に対して本剤を接種する場合は、安全性及び有効性に関する情報は得られていない旨を医療現場に情報提供した上で、医師による本剤の追加接種の必要性の検討が必要である。

7.2 本剤は、キャリアタンパク質である CRM<sub>197</sub> に結合した 20 種類の血清型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有する結合型ワクチンであり、免疫系の発達が未熟な小児に対して有効な T 細胞依存性の免疫応答及び抗体応答が誘導され、肺炎球菌感染症の予防に寄与する。CRM<sub>197</sub> 以外のキャリアタンパク質を結合した肺炎球菌結合型ワクチンとの互換性に関する臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性は確立していないことから記載した。

7.3 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」、平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」及び令和 2 年 2 月 28 日付薬生安発 0228 第 5 号「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」に基づき、不活化ワクチン類共通の注意として記載した。

海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験<sup>22, 25)</sup>) において、治験薬 (本剤又は 13vPnC) と他のワクチンを同時接種した際の同時接種したワクチンの免疫原性を評価した。治験薬 1~3 回目の筋肉内接種と同時にジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス及び B 型肝炎ウイルス (HBV) の混合ワクチン (DTaP-IPV-HBV) 並びにヘモフィリスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンが筋肉内接種され、主要評価項目である「3 回目接種 1 ヶ月後の各抗原特異的 IgG 抗体保有率」の結果は後述の表のとおりであり [「V-5. (4) 1) 有効性検証試験②」の項参照]、本剤筋肉内接種群の 13vPnC 筋肉内接種群に対する非劣性が検証された。各抗原の IgG GMC も両群で同程度であった。また、治験薬 4 回目の筋肉内接種と同時に麻しん・おたふくかぜ・風しん (MMR) ワクチン及び水痘ワクチンが皮下接種され、4 回目接種 1 ヶ月後の各抗原特異的 IgG GMC は以下の表のとおりであり、治験薬 4 回目接種時に同時接種した各ワクチン抗原全てにおいて、両群で同程度であった。各抗原特異的 IgG 抗体保有率も両群で同程度であった。

4 回目接種 1 ヶ月後における各抗原特異的 IgG GMC  
(B7471011 試験、4 回目接種評価可能免疫原性集団)

抗原	本剤筋肉内接種群		13vPnC 筋肉内接種群	
	例数	IgG GMC (95%CI)	例数	IgG GMC (95%CI)
麻疹 (AU/mL)	234	277.74 (243.88, 316.30)	232	215.41 (184.61, 251.35)
おたふくかぜ (AU/mL)	234	36.96 (30.82, 44.33)	232	34.19 (28.94, 40.39)
風疹 (IU/mL)	234	49.63 (43.88, 56.13)	232	40.44 (35.19, 46.48)
水痘 (mIU/mL)	231	233.05 (207.25, 262.06)	229	234.78 (208.84, 263.94)

海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験) の結果から、小児期に本剤との同時接種が想定されるジフテリア、破傷風、無菌性百日咳、HBV、ポリオウイルス、Hib、麻疹、風疹、おたふくかぜ及び水痘ウイルスの各ワクチン抗原に対する免疫応答は、本剤又は 13vPnC と同時接種した際と同程度の免疫応答が確認されており、本剤と同時接種されたワクチンの IgG 抗体保有率及び抗原特異的 IgG GMC への影響は認められなかった。また、海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験) 及びその他の臨床試験において、本剤の安全性に特段の懸念は確認されていない。

また、日本人健康小児を対象とした 13vPnC の国内第Ⅲ相試験 (6096A1-3024 試験) の結果から、13vPnC (皮下接種) とジフテリア・破傷風・無菌体百日せき (DTaP) ワクチン (皮下接種) との同時接種は、DTaP ワクチンの免疫反応を妨げるものではなく、同時接種が可能であることが確認されている。

以上より、本剤と他のワクチンの同時接種は可能と設定した。



## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験番号及びデザイン (国・地域) (評価資料/参考資料)	相	試験の目的	接種群： 被接種者数	接種スケジュール
B7471003 試験 乳幼児を対象に安全性及び免疫原性を評価する第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験 NCT03512288 (米国) (評価資料)	Ⅱ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳幼児における本剤の安全性及び免疫原性を評価</li> </ul>	本剤群：232 例 13vPnC 群：228 例	2、4、6 及び 12～15 ヶ月齢時に接種  1～3 回目接種時に DTaP-IPV-HBV ワクチンを同時接種 <sup>a)</sup>
B7471016 試験 乳幼児を対象とした安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照試験 NCT04530838 (日本) (評価資料)	Ⅲ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳幼児に本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価</li> <li>・本剤（皮下接種）に対する免疫応答について 13vPnC（皮下接種）を対照に非劣性を検証</li> <li>・本剤（筋肉内接種）に対する免疫応答を本剤（皮下接種）に対する免疫応答と比較</li> <li>・本スケジュールで接種したときの本剤に対する免疫応答をさらに評価</li> </ul>	本剤皮下接種群：226 例 本剤筋肉内接種群：218 例 13vPnC 皮下接種群：224 例	2～6 ヶ月齢時に接種を開始、乳児期に 4～8 週間隔で 3 回接種、12～15 ヶ月齢時に 4 回目接種  日本小児科学会が推奨する接種スケジュールに基づき事前に規定したスケジュールに従い、Hib、B 型肝炎、ロタウイルス、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス（DTaP-IPV）、MR 及び水痘ワクチンを本剤又は 13vPnC と同時接種
B7471011 試験 乳幼児を対象とした安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照試験 NCT04382326 (米国/プエルトリコ) (評価資料)	Ⅲ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳幼児に本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価</li> <li>・本剤に対する免疫応答について 13vPnC を対照に非劣性を検証</li> <li>・本剤と同時接種した特定のワクチンに対する免疫応答について 13vPnC との同時接種ワクチンを対照に非劣性を検証</li> <li>・本剤に対する免疫応答をさらに評価</li> </ul>	本剤群：1,004 例 13vPnC 群：993 例	2、4、6 及び 12～15 ヶ月齢時に接種  1～3 回目接種時に DTaP-IPV-HBV 及び Hib ワクチン、4 回目接種時に MMR ワクチン及び水痘ワクチンを同時接種 <sup>b)</sup>

試験番号及びデザイン (国・地域) (評価資料/参考資料)	相	試験の目的	接種群： 被接種者数	接種スケジュール
B7471014 試験 15 ヶ月齢～17 歳の小児（年齢層別の 4 コホート）を対象に安全性及び免疫原性を評価する 第Ⅲ相、単群試験 NCT04642079 (米国) (参考資料)	Ⅲ	・本剤を接種したときの安全性プロファイルの評価 ・7 追加血清型に対する免疫応答を評価 ・本剤に含有される血清型に対する免疫応答をさらに評価	コホート 1 [15 ヶ月齢以上 24 ヶ月齢未満の 13vPnC 接種歴 (3 回以上) あり] : 210 例 コホート 2 [2 歳以上 5 歳未満 13vPnC 接種歴 (3 回以上) あり] : 219 例 コホート 3 (5 歳以上 10 歳未満) : 203 例 コホート 4 (10 歳以上 18 歳未満) : 207 例	本剤を単回接種 <sup>b)</sup>
B7471013 試験 乳幼児を対象に忍容性及び安全性を評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検試験 NCT04379713 (アルゼンチン、カナダ、チリ、チェコ共和国、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、スペイン、米国/プエルトリコ) (参考資料)	Ⅲ	・本剤を接種したときの安全性プロファイルの評価	本剤群 : 1,006 例 13vPnC 群 : 505 例	2、4、6 及び 12～15 ヶ月齢時に接種

注：国内臨床試験（B7471016 試験）を除く全試験における本剤及び 13vPnC の接種経路は筋肉内である。

- a) 他の定期の小児ワクチン（Hib、MMR、ロタウイルス、髄膜炎菌及びインフルエンザワクチン）は接種可能とした。髄膜炎菌結合型ワクチンは最後の採血後まで接種しないこととした。DTaP-IPV-HBV ワクチンは本邦未承認薬。
- b) B7471011 試験及び B7471014 試験において、定期の小児ワクチン接種は可能とした。髄膜炎菌結合型ワクチンは最後の採血後まで接種しないこととした。DTaP-IPV-HBV 及び MMR ワクチンは本邦未承認薬。

## (2) 臨床薬理試験

### 忍容性試験

#### 1) 単回投与

該当資料なし

#### 2) 反復投与

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相試験 (B7471003 試験) <sup>20~22)</sup> (外国人データ)

健康乳児を対象とした多価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性及び免疫原性を評価する第Ⅱ相試験

試験デザイン	第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験
対象	42 日齢以上 98 日以下の健康乳幼児 460 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験参加者の法定代理人が本治験に関連するすべての情報を得たことを示す、同意説明文書への直筆の署名及び日付を記入できる者</li> <li>・ 妊娠 36 週を超えて出生し、同意取得時に 2 ヶ月齢 (42~98 日) の男児又は女児 (出生日は生後 1 日とする)</li> <li>・ 病歴調査、身体所見及び臨床的判断により本治験への参加が適格であると判断された健康乳児</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過去に肺炎球菌ワクチン (治験薬を含む) の接種を受けた者</li> <li>・ 各ワクチンの製品情報によりジフテリア、破傷風、百日せき又は 13vPnC のワクチン接種が禁忌と考えられる者</li> <li>・ 微生物学的に侵襲性肺炎球菌疾患の診断歴を有する者</li> <li>・ 重大な神経系疾患又は熱性痙攣を含む痙攣発作歴、重大な持続性又は進行性の神経系疾患 (例: 脳性麻痺、脳症、水頭症)、もしくはその他重大な神経系疾患を有する者。ただし、出産時外傷等による可逆性の神経症状 (例: エルブ麻痺及び/又は筋緊張低下-反応性低下発作) は除く。</li> <li>・ その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり、治験参加や治験薬接種により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある者、あるいは治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した者</li> <li>・ 細胞障害性治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療中である者、又は本治験の最終採血時までこれら治療を受ける予定のある者。急性疾患の治療目的で、副腎皮質ステロイドの全身投与を短期間 (14 日未満) 受けていた場合、その使用の中止後から治験薬接種まで 28 日以上経過するまで、治験に組み入れてはならない。なお、吸入/ネブライザー、関節内注射、滑液包内注射又は外用 (皮膚又は眼) による副腎皮質ステロイドの使用は許容される。</li> <li>・ 免疫不全又は免疫抑制状態にある者、あるいはその疑いのある者。以下を含むがこれらに限定されない: 免疫グロブリンクラス/サブクラス欠損症、ディジョージ症候群、全身性の悪性腫瘍、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、白血病、リンパ腫又は臓器もしくは骨髄移植</li> </ul>
試験方法	<p>本剤接種又は 13vPnC 接種のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付け [本剤群: 232 例、13vPnC 群: 228 例]、2、4 及び 6 ヶ月齢時 (初回免疫: 1~3 回目接種) 並びに 12 ヶ月齢時 (追加免疫: 4 回目接種) に 1 回あたり 0.5mL を筋肉内接種 <sup>a)</sup>。</p> <p>DTaP-IPV-HBV ワクチンを 1~3 回目接種に同時接種 <sup>b)</sup>。</p> <p>他の小児期定期接種ワクチン [Hib、MMR、ロタウイルス、髄膜炎菌、インフルエンザ] は治験実施計画書の規定に従って接種可能</p>

a) 13vPnC の小児筋肉内接種は本邦未承認

b) DTaP-IPV-HBV、MMR ワクチンは本邦未承認薬

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量:

- ・ 初回免疫: 通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・ 追加免疫: 通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔において、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

主要評価項目	<b>安全性</b> ・ 治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）及び全身反応（発熱、食欲減退、易刺激性及び傾眠状態／睡眠増加） ・ 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月後まで、及び 4 回目接種から 4 回目接種後 1 ヶ月までの有害事象（AE） ・ 1 回目接種から 4 回目接種後 6 ヶ月までに重篤な有害事象（SAE）及び新たに診断された慢性疾患（NDCMC）
副次評価項目	<b>免疫原性</b> ・ 3 回目接種 1 ヶ月後の事前に規定した IgG 抗体濃度 ・ 4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度
探索的評価項目	<b>免疫原性</b> ・ OPA 幾何平均抗体価（GMT）

## 安全性の結果

### 主要評価項目

- ・ 本剤各回接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応の発現状況は、以下のとおりであった。なお、局所反応及び全身反応は全て副反応とみなすこととされた。

#### 治験薬各回接種後 7 日間での局所反応及び全身反応（安全性解析対象集団）

	本剤筋肉内接種群（231 例）	13vPnC 筋肉内接種群（225 例）
局所反応	180 (77.9)	185 (82.2)
注射部位疼痛	163 (70.6)	167 (74.2)
注射部位発赤	112 (48.5)	120 (53.3)
注射部位腫脹	76 (32.9)	80 (35.6)
全身反応	217 (93.9)	220 (97.8)
易刺激性	214 (92.6)	206 (91.6)
傾眠状態	188 (81.4)	189 (84.0)
食欲減退	134 (58.0)	136 (60.4)
発熱	90 (39.0)	90 (40.0)

発現例数 [発現割合 (%) ]、MedDRA version 25.0

各回接種後 7 日間の局所反応及び全身反応について、1 回目接種から 4 回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

- ・ AE 及び副反応の発現割合は、2 群で同程度であった。本剤筋肉内接種群 64.5%（149/231 例）及び 3.0%（7/231 例）、13vPnC 筋肉内接種群 64.8%（147/227 例）及び 2.6%（6/227 例）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した AE 及びその副反応の発現状況は以下のとおりであった。よくみられた AE は上気道感染及び中耳炎であった。

いずれかの群で5%以上に発現したAE及びその副反応（安全性解析対象集団）

	AE		副反応	
	本剤 筋肉内接種群 (231例)	13vPnC 筋肉内接種群 (227例)	本剤 筋肉内接種群 (231例)	13vPnC 筋肉内接種群 (227例)
全体	149 (64.5)	147 (64.8)	7 (3.0)	6 (2.6)
上気道感染	40 (17.3)	44 (19.4)	0	0
中耳炎	25 (10.8)	21 (9.3)	0	0
ウイルス性上気道感染	16 (6.9)	11 (4.8)	0	0
上咽頭炎	15 (6.5)	16 (7.0)	0	0
細気管支炎	12 (5.2)	11 (4.8)	0	0
結膜炎	12 (5.2)	11 (4.8)	0	0
発熱	12 (5.2)	10 (4.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻閉	12 (5.2)	7 (3.1)	0	0
生歯	10 (4.3)	16 (7.0)	0	0
急性中耳炎	8 (3.5)	15 (6.6)	0	0

発現例数 [発現割合 (%) ]、MedDRA version 25.0

各回接種後7日間の局所反応及び全身反応について、1回目接種から4回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

- ・ 治験薬と関連ありと判断されたAEはほとんど認められなかった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断されたAEは、器官別大分類の一般・全身障害及び投与部位の状態であった。重度のAEはほとんど認められず、即時型のAEはまれであった。
- ・ 重篤な有害事象は、本剤筋肉内接種群5.2% (12/231例、貧血、細気管支炎、ウイルス性気管支炎、感染性クループ、胃腸炎、ウイルス性髄膜炎、RSウイルス細気管支炎、敗血症、尿路感染、ウイルス性上気道感染、発育不全、栄養障害、乏尿及び呼吸窮迫各1例、重複含む)及び13vPnC筋肉内接種群2.2% (5/227例、胃腸炎、パラインフルエンザウイルス感染、肺炎、RSウイルス感染及び発作様現象各1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ・ 本治験期間中に報告されたSAE又はNDCMCのうち、治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。治験中止に至ったSAEは本剤筋肉内接種群1例(発育不全)であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

### 免疫原性の結果

#### 副次評価項目

- ・ 本剤の3回目接種1ヵ月後の、事前に規定したIgG抗体濃度を示した治験参加者の割合及びIgG幾何平均濃度(GMC)の結果から、すべての20血清型に対する頑健な免疫応答が認められた。
- ・ 4回目接種1ヵ月後のIgG抗体濃度は、3回目接種1ヵ月後及び4回目接種直前のIgG抗体濃度と比較して、すべての血清型に対して頑健な免疫応答(ブースター効果)が認められた。

#### 探索的評価項目

- ・ OPA GMTの測定結果から、本剤の3回目接種1ヵ月後及び4回目接種1ヵ月後に、20血清型すべてに対して機能的OPA反応が認められた。IgG反応と同様に、すべての血清型で頑健な追加免疫反応が認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①乳幼児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (B7471016 試験) <sup>22~24)</sup>

日本人健康乳幼児を対象とした本剤の安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検、第三者非盲検、非劣性試験
対象	2～6 ヶ月齢の健康乳幼児 668 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験参加者の親／法的保護者による同意取得時点で2～6 ヶ月齢（満2 ヶ月齢の第1日目～満6 ヶ月齢の最終日）の日本人健康乳幼児（男女）</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ワクチンに関連する重度の有害反応の既往及び／又は治験薬、規定した同時接種ワクチンもしくはジフテリアトキソイドを含むワクチンの構成成分に対して重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー反応）の既往を有する者</li> <li>・ 肺炎球菌結合型ワクチン又は規定した同時接種ワクチンの接種が禁忌の者</li> <li>・ 重大な神経系疾患又は痙攣発作歴を有する者</li> <li>・ 重大な先天性奇形又は重篤な慢性疾患に罹患している者</li> <li>・ 肺炎球菌が検出された侵襲性疾患の既往を有する者</li> <li>・ 免疫不全又は免疫抑制を有する者又はその疑いのある者</li> <li>・ 先天性、機能的又は外科的無脾症</li> <li>・ その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり、治験参加により危険性が増す可能性がある者</li> <li>・ 過去に肺炎球菌ワクチン（治験薬を含む）の接種を受けた者</li> <li>・ Hib、B型肝炎、ロタウイルス、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき (DTaP) 及び／又はポリオ抗原を含むワクチンの接種を受けた者</li> <li>・ 免疫抑制剤の治療を受けている者</li> <li>・ 誕生時又は投与予定時から本治験の最終採血時まで、血液／血漿製剤又は免疫グロブリン製剤（B型肝炎免疫グロブリン製剤及びモノクローナル抗体を含む）の投与を受けた者</li> </ul>
試験方法	<p>本剤皮下接種、本剤筋肉内接種又は 13vPnC 皮下接種（対照薬）の1つに1：1：1の比で（医療機関ごとに）無作為に割り付け [本剤皮下接種群：226 例、本剤筋肉内接種群：218 例、13vPnC 皮下接種群：224 例]、2～6 ヶ月齢時、1 回目接種後 4～8 週時、2 回目接種後 4～8 週時及び 12～15 ヶ月齢時に治験薬各 0.5mL を計 4 回（初回免疫として 3 回、追加免疫として 1 回）皮下接種又は筋肉内接種</p> <p>日本小児科学会が推奨する接種スケジュールに基づき事前に規定したスケジュールに従い、Hib、B 型肝炎、ロタウイルス、DTaP-IPV、MR 及び水痘ワクチンを本剤又は 13vPnC と同時接種</p>

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量：

- ・ 初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・ 追加免疫：通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔において、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

主要評価項目	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）及び全身反応（発熱、食欲減退、傾眠状態／睡眠増加及び易刺激性）</li> <li>・ 治験薬 1 回目接種～3 回目接種 1 ヶ月後及び 4 回目接種～4 回目接種 1 ヶ月後の有害事象（AE）</li> <li>・ 同意取得時から治験薬 4 回目接種 1 ヶ月後までの重篤な有害事象（SAE）、新たに診断された慢性疾患（NDCMC）</li> </ul> <p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤皮下接種の 13vPnC 皮下接種に対する非劣性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後における 13 共通血清型及び 7 追加血清型に対する事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合</li> <li>・ 本剤の筋肉内接種と皮下接種の類似性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合</li> </ul> <p>非劣性基準：</p> <p>以下の①及び②の非劣性基準をいずれも満たした場合に、本剤の 13vPnC 皮下接種群に対する非劣性が検証されたと判断した</p> <p>①13 共通血清型：本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群の各血清型特異的 IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限値が-10%を超える</p> <p>②7 追加血清型：13vPnC 皮下接種群の 13 共通血清型（血清型 3 を除く*）のうち、IgG 抗体保有率が最も低い血清型を対照として、本剤皮下接種群との各血清型特異的 IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限値が-10%を超える</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤皮下接種の 13vPnC 皮下接種に対する非劣性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後の IgG GMC（13 共通血清型、7 追加血清型）</li> <li>・ 本剤の筋肉内接種と皮下接種の類似性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後の IgG GMC</li> </ul>
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加免疫（4 回目接種）1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合</li> <li>・ 追加免疫（4 回目接種）1 ヶ月後の IgG GMC</li> <li>・ 免疫原性評価時点での IgG 幾何平均上昇倍率（GMFR）</li> <li>・ 追加免疫（4 回目接種）1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合</li> <li>・ OPA 抗体価</li> </ul>

\*）13vPnC の米国で実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の IgG 抗体保有率及び 4 回目接種後の血清型 3 に対する IgG GMC は、7vPnC で最も低い応答の血清型に対して、非劣性基準を満たさなかった。一方で、ドイツで実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の血清型 3 に対する免疫応答は 7vPnC で最も低い応答の血清型に対して非劣性基準を満たした。欧州やアジアの複数の国で実施した他の PCV13 の臨床試験では、血清型 3 に対する IgG 濃度は初回免疫後にピークとなり、追加免疫後のブースター応答は認められなかった。しかしながら、米国等の臨床試験では、血清型 3 に対する追加免疫後のブースター応答が認められた。これら血清型 3 に対する免疫応答は、他の血清型に対する応答と比べると典型的ではないため、新規血清型に対する免疫原性の比較に際し、血清型 3 はあまり有用ではないと考えられた。

## 安全性の結果

### 主要評価項目

接種後 7 日間（接種当日を含む）、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～5 日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後 1～3 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。

接種後に局所及び全身反応を報告した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群でおおむね同程度であった。腫脹及び発赤を報告した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群及び 13vPnC 皮下接種群と比較して本剤筋肉内接種群で低かった。最も多く報告された局所反応は、いずれの接種群でも注射部位の発赤であった。局所反応及び全身反応の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。



主な副反応の発現状況

発現例数（発現割合 [%]）										
	接種回数	本剤皮下接種			本剤筋肉内接種			13vPnC 皮下接種		
		評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade3 <sup>b)</sup>	評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade3 <sup>b)</sup>	評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade3 <sup>b)</sup>
発赤	1	225	176 (78.2)	0 (-)	217	81 (37.3)	0 (-)	224	168 (75.0)	0 (-)
	2	223	170 (76.2)	0 (-)	215	68 (31.6)	0 (-)	222	187 (84.2)	0 (-)
	3	222	175 (78.8)	0 (-)	215	68 (31.6)	0 (-)	221	190 (86.0)	0 (-)
	4	218	189 (86.7)	1 (0.5)	212	69 (32.5)	0 (-)	220	189 (85.9)	1 (0.5)
腫脹	1	225	154 (68.4)	0 (-)	217	62 (28.6)	0 (-)	224	148 (66.1)	0 (-)
	2	223	153 (68.6)	0 (-)	215	56 (26.0)	0 (-)	222	163 (73.4)	0 (-)
	3	222	153 (68.9)	0 (-)	215	59 (27.4)	0 (-)	221	166 (75.1)	0 (-)
	4	218	175 (80.3)	1 (0.5)	212	51 (24.1)	0 (-)	220	171 (77.7)	0 (-)
注射部位	1	225	39 (17.3)	0 (-)	217	35 (16.1)	1 (0.5)	224	36 (16.1)	0 (-)
	2	223	37 (16.6)	0 (-)	215	25 (11.6)	0 (-)	222	38 (17.1)	0 (-)
	3	222	32 (14.4)	0 (-)	215	22 (10.2)	1 (0.5)	221	35 (15.8)	0 (-)
	4	218	46 (21.1)	0 (-)	212	29 (13.7)	0 (-)	220	49 (22.3)	0 (-)
食欲減退	1	225	12 (5.3)	0 (-)	217	14 (6.5)	0 (-)	224	24 (10.7)	1 (0.4)
	2	223	23 (10.3)	0 (-)	215	21 (9.8)	0 (-)	222	26 (11.7)	0 (-)
	3	222	18 (8.1)	1 (0.5)	215	17 (7.9)	0 (-)	221	24 (10.9)	0 (-)
	4	218	30 (13.8)	0 (-)	212	27 (12.7)	2 (0.9)	220	32 (14.5)	0 (-)
睡眠増加	1	225	93 (41.3)	0 (-)	217	102 (47.0)	0 (-)	224	100 (44.6)	1 (0.4)
	2	223	96 (43.0)	0 (-)	215	90 (41.9)	0 (-)	222	117 (52.7)	0 (-)
	3	222	58 (26.1)	0 (-)	215	73 (34.0)	0 (-)	221	76 (34.4)	0 (-)
	4	218	56 (25.7)	0 (-)	212	67 (31.6)	0 (-)	220	57 (25.9)	0 (-)
易刺激性	1	225	61 (27.1)	3 (1.3)	217	54 (24.9)	1 (0.5)	224	59 (26.3)	4 (1.8)
	2	223	58 (26.0)	3 (1.3)	215	58 (27.0)	3 (1.4)	222	71 (32.0)	1 (0.5)
	3	222	57 (25.7)	1 (0.5)	215	60 (27.9)	2 (0.9)	221	44 (19.9)	0 (-)
	4	218	49 (22.5)	2 (0.9)	212	53 (25.0)	1 (0.5)	220	61 (27.7)	2 (0.9)
発熱 <sup>c)</sup>	1	225	22 (9.8)	0 (-)	217	21 (9.7)	0 (-)	224	29 (12.9)	0 (-)
	2	223	45 (20.2)	4 (1.8)	215	39 (18.1)	3 (1.4)	222	47 (21.2)	3 (1.4)
	3	222	34 (15.3)	1 (0.5)	215	33 (15.3)	2 (0.9)	221	44 (19.9)	2 (0.9)
	4	218	93 (42.7)	14 (6.4)	212	81 (38.2)	17 (8)	220	87 (39.5)	10 (4.5)

a) 電子日誌より評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が7cmを超える

注射部位疼痛：腕の動きが制限される

食欲減退：食事の拒否

睡眠増加：通常の日常活動に関心（反応）を示さなくなるほどの傾眠状態（睡眠増加）

易刺激性：泣き止まない状態

c) 37.5℃以上、38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、1例の治験参加者に40℃を超える発熱が生じた。

治験薬 1 回目接種～3 回目接種 1 ヶ月後及び 4 回目接種～4 回目接種 1 ヶ月後までに報告された AE 及び副反応の発現割合は、本剤皮下接種群 62.7% (141/225 例) 及び 8.9% (20/225 例)、本剤筋肉内接種群 72.8% (158/217 例) 及び 1.4% (3/217 例)、13vPnC 皮下接種群 71.0% (159/224 例) 及び 11.6% (26/224 例) であった。いずれかの群で 5%以上に発現した AE 及びその副反応の発現状況は表のとおりであった。

いずれかの群で 5%以上に発現した AE 及びその副反応 (安全性解析対象集団)

	AE			副反応		
	本剤皮下接種群 (225 例)	本剤筋肉内接種群 (217 例)	13vPnC 皮下接種群 (224 例)	本剤皮下接種群 (225 例)	本剤筋肉内接種群 (217 例)	13vPnC 皮下接種群 (224 例)
全体	141 (62.7)	158 (72.8)	159 (71.0)	20 (8.9)	3 (1.4)	26 (11.6)
上咽頭炎	49 (21.8)	66 (30.4)	64 (28.6)	0	0	0
湿疹	22 (9.8)	32 (14.7)	19 (8.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)
上気道の炎症	18 (8.0)	15 (6.9)	11 (4.9)	0	0	0
上気道感染	12 (5.3)	8 (3.7)	8 (3.6)	0	0	0
気管支炎	8 (3.6)	11 (5.1)	8 (3.6)	0	0	0
乳児湿疹	6 (2.7)	13 (6.0)	16 (7.1)	0	0	0

発現例数 [発現割合 (%) ]、MedDRA version 24.1

各回接種後 7 日間の局所反応及び全身反応について、1 回目接種から 4 回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

1 回目接種後に NDCMC を報告した治験参加者の割合は低く (10.7%以下)、本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群及び本剤筋肉内接種群で同程度であった。

SAE は、本剤皮下接種群 6.2% (14/225 例)、本剤筋肉内接種群 7.4% (16/217 例)、13vPnC 皮下接種群 4.0% (9/224 例) に認められ、内訳は表のとおりであった。死亡例は本剤筋肉内接種群で 1 例 (心肺停止) 認められたが、溺水に伴うものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。当該事象及び報告された SAE は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

SAE (安全性解析対象集団)

本剤皮下接種群	RS ウイルス感染及び RS ウイルス細気管支炎各 4 例、熱性痙攣 2 例、発熱、RS ウイルス肺炎、第 2 度熱傷、鎖骨骨折及び喘息各 1 例 (重複含む)
本剤筋肉内接種群	発熱及び尿路感染各 2 例、心肺停止、喉頭軟化症、食物アレルギー、無症候性 COVID-19、眼窩周囲蜂巣炎、感染性ク룹、突発性発疹、咽頭炎、肺炎、細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、RS ウイルス細気管支炎、RS ウイルス感染、溺水、喘息、結核疹及び川崎病各 1 例 (重複含む)
13vPnC 皮下接種群	RS ウイルス細気管支炎 2 例、先天性僧帽弁閉鎖不全、動脈管開存症、乳アレルギー、細気管支炎、気管支炎、伝染性単核球症、咽頭炎、細菌性肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス感染及び喘息各 1 例 (重複含む)

MedDRA version 24.1

治験中止に至った AE は、13vPnC 皮下接種群 1 例（即時型の全身性紅斑）認められ、副反応とされたものの、回復した。

## 免疫原性の結果

### 主要評価項目

- ・ 本剤皮下接種の 13vPnC 皮下接種に対する非劣性：3 回目接種 1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合

#### 13 共通血清型

3 回目接種 1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合について、本剤皮下接種群は 13vPnC 皮下接種群と比較して、13 共通血清型のうち 11 血清型（6A 及び 6B を除くすべての血清型）で非劣性を示した。非劣性を示した血清型では、事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群で 89.6%（血清型 23F）～100%（血清型 19F）、13vPnC 皮下接種群で 93.6%（血清型 23F）～100%（血清型 19F）であった。

血清型 6A 及び 6B では非劣性を示さなかった。血清型 6A 及び 6B に対し、事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合では、その差の両側 95% CI 下限はそれぞれ-13.0%、-14.0%であり、わずかに非劣性基準を満たさなかった（-10%の基準から 5%未満の差）。本剤皮下接種群の大部分の治験参加者（血清型 6A で 90.0%、血清型 6B で 87.8%）は、3 回目接種 1 ヶ月後に、これらの血清型に対して事前に規定した IgG 抗体濃度に達した。また、事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合は、4 回目接種 1 ヶ月後に本剤皮下接種群で増加し（血清型 6A 及び 6B で 100%）、13vPnC 皮下接種群と同程度であった。

3 回目接種 1 ヶ月後の別途規定した IgG 抗体濃度（0.15  $\mu$ g/mL 以上）を用いた事後解析の結果、血清型 6A は、同じ非劣性基準を用いた 13vPnC 皮下接種群に対する本剤皮下接種群の比較において非劣性基準を満たした。

#### 7 追加血清型

3 回目接種 1 ヶ月後の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合について、本剤皮下接種群は 13vPnC 皮下接種群の最も低い血清型（23F）と比較して、7 追加血清型のうち 5 血清型（10A 及び 12F を除くすべての血清型）で非劣性を示した。非劣性を示した血清型で、事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群で 95.0%（血清型 33F）～100%（血清型 11A 及び 22F）であった。

血清型 10A 及び 12F では、差の両側 95% CI 下限がそれぞれ-40.7%、-25.7%であり、非劣性基準を満たさなかった。しかしながら、本剤皮下接種群の多くの治験参加者（血清型 10A で 60.2%、血清型 12F で 74.7%）は、3 回目接種 1 ヶ月後に、事前に規定した IgG 抗体濃度に達し、4 回目接種 1 ヶ月後にその割合は増加し、全 7 追加血清型で 98.2%以上であった。7 追加血清型について、3 回目接種後の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合は 13vPnC 皮下接種群に比べて十分に高かった。

3 回目接種 1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合は、7 追加血清型では、13vPnC 皮下接種群に比べて本剤皮下接種群で顕著に高かった [差の両側 95% CI 下限（多重性調整なし）は 51.5%以上]。

本剤（皮下接種もしくは筋肉内接種）又は 13vPnC 皮下接種の初回免疫後に肺炎球菌血清型の  
IgG 抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（％）

血清型	事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 <sup>a)</sup> （％）（95％CI）			本剤皮下接種及び 13vPnC 皮下接種における割合の差（％）（95％CI）
	本剤皮下接種	本剤筋肉内接種	13vPnC 皮下接種	
共通血清型				
1	97.7 (94.8, 99.3)	92.0 (87.5, 95.3)	99.1 (96.8, 99.9)	-1.4 (-4.4, 1.3)
3	96.4 (93.0, 98.4)	95.3 (91.5, 97.7)	99.1 (96.8, 99.9)	-2.7 (-6.2, 0.1)
4	96.8 (93.6, 98.7)	94.8 (90.9, 97.4)	99.1 (96.8, 99.9)	-2.3 (-5.6, 0.5)
5	92.3 (88.0, 95.5)	93.0 (88.7, 96.0)	97.3 (94.2, 99.0)	-5.0 (-9.6, -0.9)
6A	90.0 (85.3, 93.7)	94.8 (90.9, 97.4)	98.2 (95.4, 99.5)	-8.1 (-13.0, -4.0)
6B	87.8 (82.7, 91.8)	82.2 (76.3, 87.1)	96.4 (93.0, 98.4)	-8.6 (-14.0, -3.7)
7F	95.9 (92.4, 98.1)	94.8 (90.9, 97.4)	99.1 (96.8, 99.9)	-3.2 (-6.8, -0.3)
9V	95.9 (92.4, 98.1)	93.0 (88.7, 96.0)	98.6 (96.1, 99.7)	-2.7 (-6.4, 0.4)
14	96.8 (93.6, 98.7)	96.2 (92.7, 98.4)	97.7 (94.8, 99.3)	-0.9 (-4.4, 2.4)
18C	96.8 (93.6, 98.7)	94.8 (90.9, 97.4)	99.1 (96.8, 99.9)	-2.3 (-5.6, 0.5)
19A	99.5 (97.5, 100.0)	99.1 (96.6, 99.9)	99.5 (97.5, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
19F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
23F	89.6 (84.8, 93.3)	88.7 (83.7, 92.6)	93.6 (89.6, 96.5)	-4.0 (-9.5, 1.2)
追加血清型				
8	99.5 (97.5, 100.0)	99.5 (97.4, 100.0)	0.9 (0.1, 3.3)	5.9 <sup>b)</sup> (3.0, 10.0)
10A	60.2 (53.4, 66.7)	59.6 (52.7, 66.3)	1.8 (0.5, 4.6)	-33.5 <sup>b)</sup> (-40.7, -26.2)
11A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	2.7 (1.0, 5.8)	6.4 <sup>b)</sup> (3.8, 10.4)
12F	74.7 (68.4, 80.3)	74.6 (68.3, 80.3)	0.9 (0.1, 3.2)	-19.0 <sup>b)</sup> (-25.7, -12.5)
15B	99.1 (96.8, 99.9)	98.6 (95.9, 99.7)	8.2 (4.9, 12.6)	5.5 <sup>b)</sup> (2.2, 9.6)
22F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.9 (0.1, 3.2)	6.4 <sup>b)</sup> (3.8, 10.4)
33F	95.0 (91.2, 97.5)	92.5 (88.0, 95.6)	3.2 (1.3, 6.4)	1.3 <sup>b)</sup> (-3.2, 6.0)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定した IgG 抗体濃度が血清型 5 に対しては 0.23 μg/mL 以上、血清型 6B に対しては 0.10 μg/mL 以上、血清型 19A に対しては 0.12 μg/mL 以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては 0.35 μg/mL 以上に達した治験参加者の割合
- b) 追加血清型に対しては 13vPnC 皮下接種群での共通血清型の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型 3 を除いた最も低い値（血清型 23F、93.6％）を割合の差及び CI の算出に使用した。

本剤（皮下接種もしくは筋肉内接種）又は13vPnC皮下接種の追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（％）

血清型	事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合 <sup>a)</sup> (%) (95%CI)			本剤皮下接種及び13vPnC皮下接種における割合の差 <sup>b)</sup> (%) (95%CI)
	本剤皮下接種	本剤筋肉内接種	13vPnC皮下接種	
共通血清型				
1	99.1 (96.7, 99.9)	98.6 (95.9, 99.7)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.9 (-3.3, 0.8)
3	91.7 (87.2, 95.0)	91.5 (86.9, 94.9)	98.6 (96.1, 99.7)	-6.9 (-11.5, -3.2)
4	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
5	99.5 (97.5, 100.0)	99.5 (97.4, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
6A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
6B	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.8, 1.7)
7F	99.5 (97.5, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
9V	99.5 (97.5, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
14	99.1 (96.7, 99.9)	100.0 (98.3, 100.0)	99.5 (97.5, 100.0)	-0.5 (-2.9, 1.7)
18C	99.5 (97.5, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
19A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
19F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
23F	99.5 (97.5, 100.0)	99.5 (97.4, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
追加血清型				
8	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	3.2 (1.3, 6.5)	0.5 <sup>c)</sup> (-1.3, 2.5)
10A	99.1 (96.7, 99.9)	99.5 (97.4, 100.0)	0.9 (0.1, 3.2)	-0.5 <sup>c)</sup> (-2.9, 1.7)
11A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	5.9 (3.2, 9.9)	0.5 <sup>c)</sup> (-1.3, 2.5)
12F	98.2 (95.3, 99.5)	98.6 (95.9, 99.7)	0.0 (0.0, 1.7)	-1.4 <sup>c)</sup> (-4.2, 0.9)
15B	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	8.6 (5.3, 13.2)	0.5 <sup>c)</sup> (-1.3, 2.5)
22F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	1.8 (0.5, 4.6)	0.5 <sup>c)</sup> (-1.3, 2.5)
33F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	2.7 (1.0, 5.8)	0.5 <sup>c)</sup> (-1.3, 2.5)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定したIgG抗体濃度が血清型5に対しては0.23μg/mL以上、血清型6Bに対しては0.10μg/mL以上、血清型19Aに対しては0.12μg/mL以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては0.35μg/mL以上に達した治験参加者の割合
- b) 事後解析
- c) 追加血清型に対しては13vPnC皮下接種群での共通血清型の事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型3を除いた最も低い値（血清型14、99.5％）を割合の差及びCIの算出に使用した。

・本剤の筋肉内接種と皮下接種の類似性：3回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合

3回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、20血清型のいずれでも、本剤筋肉内接種群と本剤皮下接種群でおおむね同程度であり（血清型間では一貫した傾向はなかった）、差の点推定値は-5.7%（血清型1）～4.8%（血清型6A）であった。

血清型10A及び12Fを除く血清型では、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は80%以上であった。

事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合の差（点推定値）の範囲は-0.5%（血清型1）～0.9%（血清型14）であり、全20血清型で本剤筋肉内接種群と本剤皮下接種群はよく類似し、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は全20血清型で90%以上であった。

#### 副次評価項目

・本剤皮下接種の13vPnC皮下接種に対する非劣性：3回目接種1ヵ月後のIgG GMC

##### 13共通血清型

3回目接種1ヵ月後の本剤皮下接種群のIgG GMCは、13vPnC皮下接種群と比較して、13共通血清型のうち10血清型で非劣性を示した。本剤皮下接種群の3回目接種1ヵ月後のIgG GMCは、10血清型のいずれでも1.29  $\mu$ g/mL以上であった。

血清型5、6A及び6Bでは非劣性を示さなかった。血清型5及び6Aでは、わずかに非劣性基準を満たさず、IgG GMCの両側95% CI下限は、それぞれ0.49、0.50であった。血清型6Bに対するIgG GMCの両側95% CI下限は0.40であった。

##### 7追加血清型

3回目接種1ヵ月後の本剤皮下接種群のIgG GMCは、13vPnC皮下接種群の最も低い血清型（6B）と比較して、7追加血清型のうち6血清型で非劣性を示した。

非劣性が示された6血清型では、血清型12F（0.79  $\mu$ g/mL）を除き、本剤皮下接種群の3回目接種1ヵ月後のIgG GMCが1.70  $\mu$ g/mL以上であった。

血清型10Aでは、わずかに非劣性基準を満たさなかった（GMR=0.60、両側95% CI：0.48, 0.76）。

3回目接種1ヵ月後のIgG GMCは、全7追加血清型で、13vPnC皮下接種群に比べて本剤皮下接種群で顕著に高かった [IgG GMCの両側95% CI下限（多重性調整なし）は27.41以上]。

・本剤筋肉内接種と本剤皮下接種の類似性：3回目接種1ヵ月後のIgG GMC

3回目接種1ヵ月後の本剤筋肉内接種群及び本剤皮下接種群のIgG GMCは、いずれの血清型においてもおおむね同程度であり、IgG GMC（本剤筋肉内接種群/本剤皮下接種群）の点推定値は0.85（血清型1及び3）～1.19（血清型6A）であった。

#### 探索的評価項目

・4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合

##### 13共通血清型

4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合の差（本剤皮下接種群-13vPnC皮下接種群）の両側95% CI下限は、13共通血清型のうち12血清型で-10%を上回った（主要評価項目で用いた非劣性基準を適用）。血清型3における治験参加者の割合の差（両側95% CI）は-6.9%（-11.5%、-3.2%）であった。

4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群と13vPnC皮下接種群で同程度であった。本剤皮下接種群での割合は、全13共通血清型で90%を

超え、その範囲は91.7%（血清型3）～100.0%（血清型4、6A、6B、19A及び19F）であり、13vPnC皮下接種群では98.6%（血清型3）～100.0%（血清型3及び14を除く全血清型）であった。

#### 7 追加血清型

4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合の差（本剤皮下接種群－13vPnC皮下接種群での最低値）の両側95% CI下限は、すべての7追加血清型〔13vPnC皮下接種群の最も低い血清型（血清型3を除く）との比較〕で-10%を上回った（主要評価項目で用いた非劣性基準を適用）。

予測されたとおり、本剤皮下接種群では、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合が3回目接種1ヵ月後より4回目接種1ヵ月後で高く、13vPnC皮下接種群に比べて顕著に高かった。本剤皮下接種群での割合は98.2%（血清型12F）～100%（血清型8、11A、15B、22F及び33F）であった。

#### ・4回目接種1ヵ月後のIgG GMC

##### 13 共通血清型

本剤皮下接種群の13共通血清型に対するIgG GMCは、4回目接種1ヵ月後で3回目接種1ヵ月後より高く、13vPnC皮下接種群よりわずかに低かったものの、おおむね同程度であった。13共通血清型に対するIgG GMCは、本剤皮下接種群で0.97  $\mu$ g/mL（血清型3）～11.90  $\mu$ g/mL（血清型6A）、13vPnC皮下接種群で1.44  $\mu$ g/mL（血清型3）～17.25  $\mu$ g/mL（血清型6A）であった。非劣性を示さなかった3血清型（血清型5、6A及び6B）に対するIgG GMCは、3回目接種後より4回目接種後に顕著に高かった。IgG GMR（本剤皮下接種群／13vPnC皮下接種群）の両側95% CI下限は、13共通血清型のうち12血清型（23Fを除くすべての血清型）で0.5を上回っていた（副次評価項目で用いた非劣性基準を適用）。血清型23FにおけるIgG GMRは0.60（両側95% CI: 0.50, 0.71）であった。

##### 7 追加血清型

本剤皮下接種群の7追加血清型に対するIgG GMCは、4回目接種1ヵ月後で3回目接種1ヵ月後より高く、2.73  $\mu$ g/mL（血清型12F）～18.45  $\mu$ g/mL（血清型15B）であった。予測されたとおり、7追加血清型に対するIgG GMCは、13vPnC皮下接種群より本剤皮下接種群で顕著に高かった。IgG GMR（本剤皮下接種群／13vPnC皮下接種群）の両側95% CI下限は、7追加血清型のうち6血清型（12Fを除くすべての血清型）で0.5を上回っていた（副次評価項目で用いた非劣性基準を適用）。血清型12FにおけるIgG GMRは0.59（両側95% CI: 0.50, 0.70）であった。

#### ・免疫原性評価時点でのIgG GMFR

13共通血清型では、本剤皮下接種群、13vPnC皮下接種群ともに、4回目接種前から接種1ヵ月後にIgG抗体濃度が上昇した。IgG GMFRは本剤皮下接種群で4.3（血清型14）～34.2（血清型19A）、13vPnC皮下接種群で4.4（血清型14）～37.6（血清型19A）であり、おおむね同程度であった。

7追加血清型では、本剤皮下接種群で4回目接種前から接種1ヵ月後にIgG抗体濃度が大きく上昇し、本剤皮下接種群のIgG GMFRは5.7（血清型33F）～10.8（血清型8）であり、13vPnC皮下接種群では、7追加血清型に対するIgG抗体濃度は変動しなかったか、軽微であった。

3回目接種1ヵ月後に対する4回目接種1ヵ月後のIgG GMFRは、13共通血清型の多くの血清型で上昇した。これらの血清型に対するIgG GMFRは、本剤皮下接種群で0.7（血清型3）～17.1（血清型6B）、13vPnC皮下接種群で0.8（血清型3）～12.6（血清型6B）であった。

7追加血清型での3回目接種1ヵ月後に対する4回目接種1ヵ月後のIgG GMFRは、本剤皮下接種群で1.0（血清型11A）～14.0（血清型10A）であった。血清型11Aに対するIgG GMFRは低かった

が、3回目接種後の IgG GMC が比較的高かったことに起因する可能性がある。予測されたとおり、13vPnC 皮下接種群では IgG 抗体濃度は変動しなかったか、軽微の変動であった。

・ 4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合

4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群ともに、13 共通血清型の多くの血清型で 90% を超えた。本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群ともに 90% 未満であった血清型は、血清型 3（それぞれ 74.7%、82.7%）、血清型 7F（それぞれ 70.0%、77.7%）及び血清型 14（それぞれ 52.5%、48.2%）であった。

7 追加血清型に対し、4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群で 66.4%（血清型 33F）～85.7%（血清型 8）であった。予測されたとおり、13vPnC 皮下接種群では、IgG 抗体濃度が 4 倍以上上昇した治験参加者は極めて少なかった（0.5～12.7%）。

・ 3 回目接種後、4 回目接種後の OPA GMT

13 共通血清型のほとんどの血清型（主要評価項目で非劣性が示されなかった血清型 6A 及び 6B を含む）では、3 回目接種 1 ヶ月後の OPA GMT が、本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群でおおむね同程度であった。

7 追加血清型では、3 回目接種 1 ヶ月後の OPA GMT が 13vPnC 皮下接種群よりも本剤皮下接種群で顕著に高かった。3 回目接種後に血清型 10A 及び 12F に対する頑健な OPA 応答が認められ、OPA GMT はそれぞれ 6,977、35,278 であった。

13 共通血清型のほとんどの血清型では、4 回目接種 1 ヶ月後の OPA GMT が本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群で数値的に同程度であり、7 追加血清型では、13vPnC 皮下接種群よりも本剤皮下接種群で顕著に高かった。

肺炎球菌結合型ワクチンで一般的に認められるように、20 血清型に対する OPA GMT は、本剤皮下接種群では 3 回目接種 1 ヶ月後から 4 回目接種前で減少し、13vPnC 皮下接種群の 13 共通血清型に対する OPA GMT と数値的に同程度であった。各評価時点での OPA GMT の抗体応答推移では、本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群ともに、4 回目接種後に 13 共通血清型に対するブースター効果が認められ、本剤皮下接種群では 7 追加血清型に対しても同様のパターンが認められた。



②海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験)<sup>22, 25)</sup> (外国人データ)

健康乳幼児を対象とした本剤の安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験
対象	約 2 ヶ月齢 (42～98 日齢) の健康乳幼児 1,997 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠 36 週を超えて出生し、治験参加者の親/法的保護者による同意取得時に 2 ヶ月齢 (生後 42 日以上 98 日以下) の男児又は女児</li> <li>・病歴調査及び臨床的判断を含む臨床の評価により、治験への参加が適格であると判断された健康乳幼児</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ワクチンに関連する重度の有害反応の既往及び/又は治験薬の構成成分もしくはジフテリアトキソイドを含むワクチンに対する重度のアレルギー反応 (例: アナフィラキシー反応) の既往を有する者</li> <li>・重大な神経系疾患又は熱性痙攣を含む痙攣発作の既往、あるいは重大な持続性又は進行性の神経系疾患 (例: 脳性麻痺、脳症、水頭症)、もしくはその他の重大な神経系疾患を有する者。ただし、出産時外傷等による可逆性の神経症状 (例: エルブ麻痺及び/又は筋緊張低下-反応性低下発作) は除く。</li> <li>・重大な先天性奇形又は重篤な慢性疾患に罹患している者</li> <li>・微生物学的に侵襲性肺炎球菌疾患の診断歴を有する者</li> <li>・免疫不全又は免疫抑制状態にある者、あるいはその疑いのある者。以下を含むがこれらに限定されない: 免疫グロブリンクラス/サブクラス欠損症、ディジョージ症候群、全身性の悪性腫瘍、HIV 感染、白血病、リンパ腫又は臓器もしくは骨髄移植</li> </ul> <p>使用禁止の前治療/併用療法:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・既承認もしくは治験中の肺炎球菌ワクチンの接種を受けた者又は治験期間中に接種を予定する者</li> <li>・過去に DTaP、ポリオ及び/又は Hib ワクチンの接種を受けた者</li> </ul>
試験方法	<p>本剤又は 13vPnC<sup>a)</sup> (対照薬) のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付け [本剤群: 1,004 例、13vPnC 群: 993 例]、2、4、6 及び 12～15 ヶ月齢時に治験薬を 1 回あたり 0.5mL を計 4 回筋肉内接種</p> <p>同時接種ワクチンとして、1、2 及び 3 回目接種で DTaP-IPV-HBV 及び Hib ワクチン、4 回目接種で MMR 及び水痘ワクチンを同時接種<sup>b)</sup></p>

a) 13vPnC の小児筋肉内接種は本邦未承認

b) DTaP-IPV-HBV 及び MMR ワクチンは本邦未承認薬

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量:

- ・初回免疫: 通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・追加免疫: 通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔を置いて、1 回 0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

<p>主要評価項目</p>	<p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬各回接種後 7 日間の局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）及び全身反応（発熱、食欲減退、傾眠状態／睡眠増加及び易刺激性）</li> <li>・ 治験薬 1 回目接種～3 回目接種後 1 ヶ月後及び 4 回目接種～4 回目接種後 1 ヶ月の有害事象（AE）</li> <li>・ 治験薬 4 回目接種 6 ヶ月後までの重篤な有害事象（SAE）</li> <li>・ 新たに診断された慢性疾患（NDCMC）</li> </ul> <p>免疫原性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3 回目接種 1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合、4 回目接種 1 ヶ月後の 7 追加血清型に対する IgG GMC</li> </ul> <p>非劣性基準：</p> <p>それぞれ以下の①及び②、並びに③及び④の非劣性基準を満たした場合に、本剤筋肉内接種群の 13vPnC 筋肉内接種群に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 3 回目接種 1 ヶ月後の 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率の本剤筋肉内接種群と 13vPnC 筋肉内接種群の差の 95%CI の下限値が-10%を超える</li> <li>② 3 回目接種 1 ヶ月後の 7 追加血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率について、本剤筋肉内接種群と 13vPnC 筋肉内接種群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い血清型（血清型 3 を除く*）との差の 95%CI の下限値が-10%を超える</li> <li>③ 4 回目接種 1 ヶ月後の 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC の 13vPnC 筋肉内接種群に対する本剤筋肉内接種群の比の 95%CI の下限値が 0.5 を超える</li> <li>④ 4 回目接種 1 ヶ月後の 7 追加血清型に対する血清型特異的 IgG GMC について、13vPnC 筋肉内接種群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG GMC が最も低い血清型（血清型 3 を除く）に対する本剤 IM 群の比の 95% CI の下限値が 0.5 を超える</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同時接種ワクチンに対する免疫応答：3 回目接種 1 ヶ月後の、本剤と同時接種したときの事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合、13vPnC と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原 [ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せき抗原（PT、FHA 及び PRN）、HBsAg、ポリオウイルス株及び Hib] の抗体レベルが事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合</li> </ul>
---------------	--

\*) 13vPnC の米国で実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の IgG 抗体保有率及び 4 回目接種後の血清型 3 に対する IgG GMC は、7vPnC で最も低い応答の血清型に対して、非劣性基準を満たさなかった。一方で、ドイツで実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の血清型 3 に対する免疫応答は 7vPnC で最も低い応答の血清型に対して非劣性基準を満たした。欧州やアジアの複数の国で実施した他の PCV13 の臨床試験では、血清型 3 に対する IgG 濃度は初回免疫後にピークとなり、追加免疫後のブースター応答は認められなかった。しかしながら、米国等の臨床試験では、血清型 3 に対する追加免疫後のブースター応答が認められた。これら血清型 3 に対する免疫応答は、他の血清型に対する応答と比べると典型的ではないため、新規血清型に対する免疫原性の比較に際し、血清型 3 はあまり有用ではないと考えられた。

重要な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の 13vPnC に対する非劣性： 3 回目接種 1 ヶ月後における本剤群の 13 共通血清型及び 7 追加血清型に対する IgG GMC</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>同時接種ワクチンに対する免疫応答： 3 回目接種 1 ヶ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原 [ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せき抗原 (PT、FHA 及び PRN)、HBsAg、ポリオウイルス株及び Hib] の抗体レベルが事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合 4 回目接種 1 ヶ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原 (麻疹、ムンプス、風疹及び水痘ウイルス) の抗体レベルの幾何平均 (GM)</li> </ul>
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>各 20 血清型における各接種群のワクチン 3 回目接種 1 ヶ月後、4 回目接種前及び 4 回目接種 1 ヶ月後の血清型特異的 OPA 抗体価が定量下限 (LLOQ) 以上であった治験参加者の割合</li> <li>各 20 血清型における各接種群のワクチン 3 回目接種 1 ヶ月後に対する 4 回目接種前、4 回目接種前に対する 4 回目接種 1 ヶ月後及び 3 回目接種 1 ヶ月後に対する 4 回目接種 1 ヶ月後の血清型特異的 OPA GMFR</li> <li>各 20 血清型における各接種群のワクチン 4 回目接種前に対する 4 回目接種 1 ヶ月後の血清型特異的 IgG 抗体濃度、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合</li> </ul>

## 免疫原性の結果

### 主要評価項目

- 3 回目接種 1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合、4 回目接種 1 ヶ月後の IgG GMC

IPD に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度  $0.35 \mu\text{g/mL}$  (又は同等の閾値濃度) が WHO から提示されている<sup>26)</sup>。本剤を接種したときの初回免疫後及び追加免疫後の IgG 抗体濃度が規定値に達した治験参加者の割合は、それぞれ 52.1~98.3% 及び 73.6~99.9% であった。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対する IgG GMC は、それぞれ  $0.36 \mu\text{g/mL}$  (血清型 3) ~  $4.40 \mu\text{g/mL}$  (血清型 15B)、 $0.56 \mu\text{g/mL}$  (血清型 3) ~  $12.59 \mu\text{g/mL}$  (血清型 15B) の範囲であった。

本剤筋肉内接種又は 13vPnC 筋肉内接種の初回免疫後に肺炎球菌血清型の IgG 抗体濃度が  
事前の規定値に達した治験参加者の割合 (%)

血清型	事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 <sup>a)</sup> (%) (95%CI)		本剤筋肉内接種及び 13vPnC 筋肉内接種における割合の差 (%) (95%CI)
	本剤筋肉内接種	13vPnC 筋肉内接種	
共通血清型			
1	79.8 (76.9, 82.5)	88.4 (86.0, 90.5)	-8.6 (-12.1, -5.1)
3	52.1 (48.6, 55.5)	67.6 (64.2, 70.8)	-15.5 (-20.1, -10.8)
4	79.7 (76.8, 82.4)	88.2 (85.7, 90.3)	-8.4 (-12.0, -4.9)
5	82.5 (79.7, 85.0)	86.8 (84.2, 89.1)	-4.3 (-7.8, -0.8)
6A	93.5 (91.6, 95.1)	95.9 (94.3, 97.2)	-2.4 (-4.6, -0.2)
6B	88.3 (85.9, 90.4)	92.4 (90.3, 94.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
7F	96.6 (95.2, 97.8)	97.6 (96.3, 98.6)	-1.0 (-2.7, 0.7)
9V	81.9 (79.1, 84.4)	89.8 (87.5, 91.8)	-7.9 (-11.3, -4.6)
14	93.4 (91.5, 95.0)	94.1 (92.3, 95.7)	-0.8 (-3.1, 1.6)
18C	92.6 (90.6, 94.2)	93.1 (91.2, 94.8)	-0.6 (-3.1, 1.9)
19A	97.1 (95.7, 98.1)	98.1 (96.9, 98.9)	-1.0 (-2.6, 0.5)
19F	96.9 (95.5, 98.0)	96.6 (95.1, 97.8)	0.2 (-1.5, 2.0)
23F	77.9 (74.9, 80.7)	85.5 (82.9, 87.9)	-7.6 (-11.4, -3.9)
追加血清型			
8	96.8 (95.3, 97.9)	85.5 (82.9, 87.9)	11.2 <sup>b)</sup> (8.6, 14.0)
10A	82.2 (79.5, 84.8)	85.5 (82.9, 87.9)	-3.3 <sup>b)</sup> (-6.9, 0.3)
11A	92.7 (90.7, 94.4)	85.5 (82.9, 87.9)	7.1 <sup>b)</sup> (4.2, 10.2)
12F	67.5 (64.2, 70.6)	85.5 (82.9, 87.9)	-18.1 <sup>b)</sup> (-22.1, -14.0)
15B	98.2 (97.0, 99.0)	85.5 (82.9, 87.9)	12.7 <sup>b)</sup> (10.2, 15.4)
22F	98.3 (97.2, 99.1)	85.5 (82.9, 87.9)	12.8 <sup>b)</sup> (10.3, 15.5)
33F	86.7 (84.2, 88.9)	85.5 (82.9, 87.9)	1.1 <sup>b)</sup> (-2.2, 4.5)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定した IgG 抗体濃度が血清型 5 に対しては 0.23  $\mu$ g/mL 以上、血清型 6B に対しては 0.10  $\mu$ g/mL 以上、血清型 19A に対しては 0.12  $\mu$ g/mL 以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては 0.35  $\mu$ g/mL 以上に達した治験参加者の割合
- b) 追加血清型に対しては 13vPnC 群での共通血清型の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型 3 を除いた最も低い値（血清型 23F、85.5%）を割合の差及び CI の算出に使用した。

本剤筋肉内接種又は 13vPnC 筋肉内接種の追加免疫後に肺炎球菌血清型の IgG 抗体濃度が  
事前の規定値に達した治験参加者の割合 (%)

血清型	事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 <sup>a)</sup> (%) (95%CI)		本剤筋肉内接種及び 13vPnC 筋肉内接種における 割合の差 (%) (95%CI)
	本剤筋肉内接種	13vPnC 筋肉内接種	
共通血清型			
1	94.3 (92.4, 95.8)	97.2 (95.7, 98.2)	-2.9 (-5.0, -0.8)
3	73.6 (70.3, 76.8)	85.8 (83.1, 88.2)	-12.1 (-16.2, -8.1)
4	98.9 (97.9, 99.5)	99.1 (98.1, 99.6)	-0.1 (-1.3, 1.0)
5	97.9 (96.6, 98.8)	97.7 (96.4, 98.7)	0.2 (-1.4, 1.7)
6A	99.5 (98.6, 99.9)	99.7 (99.0, 100.0)	-0.3 (-1.1, 0.5)
6B	99.1 (98.1, 99.6)	99.5 (98.6, 99.9)	-0.4 (-1.4, 0.6)
7F	99.5 (98.6, 99.9)	99.9 (99.3, 100.0)	-0.4 (-1.2, 0.3)
9V	98.5 (97.4, 99.3)	98.9 (97.9, 99.5)	-0.4 (-1.6, 0.8)
14	98.9 (97.9, 99.5)	99.5 (98.6, 99.9)	-0.5 (-1.6, 0.4)
18C	98.9 (97.9, 99.5)	98.7 (97.5, 99.4)	0.3 (-0.9, 1.5)
19A	99.9 (99.3, 100.0)	99.7 (99.0, 100.0)	0.1 (-0.5, 0.9)
19F	98.8 (97.7, 99.5)	98.9 (97.9, 99.5)	-0.1 (-1.3, 1.1)
23F	97.2 (95.8, 98.3)	98.1 (96.9, 99.0)	-0.9 (-2.5, 0.7)
追加血清型			
8	99.5 (98.6, 99.9)	4.7 (3.3, 6.5)	2.3 <sup>b)</sup> (1.1, 3.8)
10A	97.7 (96.4, 98.7)	2.0 (1.1, 3.3)	0.6 <sup>b)</sup> (-1.1, 2.3)
11A	98.8 (97.7, 99.5)	4.2 (2.8, 5.9)	1.6 <sup>b)</sup> (0.2, 3.2)
12F	95.2 (93.5, 96.6)	0.3 (0.0, 1.0)	-1.9 <sup>b)</sup> (-4.0, 0.0)
15B	99.7 (99.0, 100.0)	4.6 (3.2, 6.3)	2.6 <sup>b)</sup> (1.4, 4.0)
22F	99.6 (98.8, 99.9)	1.5 (0.7, 2.6)	2.4 <sup>b)</sup> (1.3, 3.9)
33F	99.5 (98.6, 99.9)	1.7 (0.9, 3.0)	2.3 <sup>b)</sup> (1.1, 3.8)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定した IgG 抗体濃度が血清型 5 に対しては 0.23  $\mu$ g/mL 以上、血清型 6B に対しては 0.10  $\mu$ g/mL 以上、血清型 19A に対しては 0.12  $\mu$ g/mL 以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては 0.35  $\mu$ g/mL 以上に達した治験参加者の割合
- b) 追加血清型に対しては 13vPnC 群での共通血清型の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型 3 を除いた最も低い値（血清型 1、97.2%）を割合の差及び CI の算出に使用した。

### 重要な副次評価項目

#### ・本剤の13vPnCに対する非劣性：3回目接種1ヵ月後のIgG GMC

3回目接種1ヵ月後の全13共通血清型に対するIgG GMCについて、本剤群は13vPnC群に対して、非劣性を示した。また、全7追加血清型について、本剤群は13vPnC群の血清型3を除く最も低いIgG GMCを示す血清型(19A)に対して非劣性を示した。

### 副次評価項目

#### ・同時接種ワクチンに対する免疫応答：

3回目接種1ヵ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原[ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せき抗原(PT、FHA及びPRN)、HBsAg、ポリオウイルス株及びHib]の抗体レベルが事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合は、13vPnCと同時接種したときに対して非劣性を示した。

#### 3回目接種1ヵ月後における各抗原特異的IgG抗体保有率(1011試験、3回目接種評価可能免疫原性集団)

抗原	各抗体の事前に規定した値	本剤IM群	13vPnC IM種群	群間差 [95%CI] % (本剤IM群-13vPnC IM群)
ジフテリア毒素	≥0.1 IU/mL	93.5 (346/370)	97.8 (355/363)	-4.3 [-7.5, -1.4]
破傷風トキソイド	≥0.1 IU/mL	99.7 (369/370)	99.4 (361/363)	0.3 [-1.0, 1.7]
百日せき毒素	≥14.40 EU/mL	94.9 (351/370)	95.0 (345/363)	-0.2 [-3.5, 3.1]
FHA	≥26.60 EU/mL	95.7 (354/370)	95.0 (345/363)	0.6 [-2.5, 3.9]
PRN	≥13.00 EU/mL	93.8 (347/370)	95.0 (345/363)	-1.3 [-4.7, 2.2]
HBsAg	≥10 mIU/mL	100 (118/118)	100 (127/127)	0.0 [-3.2, 2.9]
ポリオウイルス1型	≥1:8	100 (111/111)	100 (117/117)	0.0 [-3.4, 3.2]
ポリオウイルス2型	≥1:8	100 (115/115)	99.2 (119/120)	0.8 [-2.4, 4.6]
ポリオウイルス3型	≥1:8	100 (115/115)	100 (120/120)	0.0 [-3.2, 3.1]
Hib	≥0.15 μg/mL	100 (124/124)	100 (125/125)	0.0 [-3.0, 3.0]

IgG抗体保有率% (事前に規定されたIgG抗体濃度に達した例数/解析対象例数)

IM：筋肉内接種

4回目接種1ヵ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原(麻疹、ムンプス、風疹及び水痘ウイルス)の抗体レベルの幾何平均(GM)は、13vPnCと同時接種したときに対して非劣性を示した。

### 探索的評価項目

4回目接種1ヵ月後の血清型特異的IgG抗体濃度は、4回目接種前の血清型特異的IgG抗体濃度と比較して、20血清型に対して頑健な免疫応答(ブースター効果)を示し、3回目接種1ヵ月後から4回目接種1ヵ月後までにIgG抗体濃度の上昇も認められた。

OPA GMT、GMFR、4倍以上上昇した治験参加者の割合、OPA抗体価がLLOQ以上であった治験参加者の割合の結果から、3回目接種1ヵ月後及び4回目接種1ヵ月後に、本剤は全20血清型に対して機能的OPA応答も誘導した。IgG応答と同様に、全血清型でOPAのブースター効果が認められた。

3回目接種1ヵ月後及び4回目接種1ヵ月後の7追加血清型に対するIgG応答及びOPA応答について、本剤群は13vPnC群と比較して顕著に高かった。

事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合の結果から、本剤の 3 回目接種 1 ヶ月後及び 4 回目接種 1 ヶ月後に、性別及び人種の各部分集団で全 20 血清型に対する頑健な免疫応答が認められ、13vPnC のほとんどの血清型に対する応答とおおむね同様であった。

全体のデータから、本剤により誘導された免疫応答は、ワクチンに含まれる血清型に起因する疾患に対する有効性を示唆できることが裏付けられた。本剤の 3 回目接種 1 ヶ月後の結果は、血清型 1、3、4、9V 及び 23F（共通血清型）並びに血清型 12F（追加血清型）に対し、統計学的な非劣性基準を満たさなかった。しかし、IgG 及び OPA GMFR、OPA GMT、IgG 抗体濃度及び OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合、OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合並びに IgG 及び OPA 逆累積分布曲線（RCDC）の結果から、3 回目及び 4 回目接種後に、本剤のこれらの血清型に対する頑健な応答が認められ、13vPnC に対する応答と同様であることを裏付ける重要なエビデンスが得られた。これらの結果から、乳幼児への接種後にワクチンに含まれる血清型に対して誘導される記憶応答や機能性抗体を含め、本剤は 13vPnC とおおむね同様の応答を誘導することが示された。これらの血清型に対する免疫応答は、非劣性基準を満たした他の血清型と同様の予防効果があると考えられた。

## 安全性の結果

### 主要評価項目

各治験薬接種後 7 日間（接種当日を含む）、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～3 日（中央値）であった<sup>27)</sup>。

主な副反応の発現状況

発現例数（発現割合 [%]）							
	接種回数	本剤筋肉内接種			13vPnC 筋肉内接種		
		評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3 <sup>b)</sup>	評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3 <sup>b)</sup>
発赤	1	993	253 (25.5)	0	974	240 (24.6)	0
	2	940	218 (23.2)	0	924	244 (26.4)	0
	3	914	232 (25.4)	0	901	245 (27.2)	0
	4	826	194 (23.5)	0	815	217 (26.6)	0
腫脹	1	993	163 (16.4)	1 (0.1)	974	183 (18.8)	0
	2	940	146 (15.5)	0	924	160 (17.3)	0
	3	914	156 (17.1)	0	901	159 (17.6)	1 (0.1)
	4	826	123 (14.9)	0	815	141 (17.3)	0
注射部位 疼痛	1	993	488 (49.1)	1 (0.1)	974	441 (45.3)	0
	2	940	414 (44.0)	0	924	385 (41.7)	0
	3	914	353 (38.6)	0	901	351 (39.0)	0
	4	826	295 (35.7)	3 (0.4)	815	292 (35.8)	0
食欲減退	1	993	242 (24.4)	2 (0.2)	974	233 (23.9)	3 (0.3)
	2	940	248 (26.4)	2 (0.2)	924	217 (23.5)	5 (0.5)
	3	914	188 (20.6)	4 (0.4)	901	202 (22.4)	3 (0.3)
	4	826	205 (24.8)	3 (0.4)	815	205 (25.2)	6 (0.7)
睡眠増加	1	993	667 (67.2)	9 (0.9)	974	643 (66.0)	11 (1.1)
	2	940	514 (54.7)	7 (0.7)	924	514 (55.6)	8 (0.9)
	3	914	403 (44.1)	5 (0.5)	901	397 (44.1)	8 (0.9)
	4	826	326 (39.5)	5 (0.6)	815	322 (39.5)	5 (0.6)
易刺激性	1	993	704 (70.9)	45 (4.5)	974	698 (71.7)	38 (3.9)
	2	940	673 (71.6)	38 (4.0)	924	636 (68.8)	39 (4.2)
	3	914	589 (64.4)	16 (1.8)	901	568 (63.0)	20 (2.2)
	4	826	504 (61.0)	22 (2.7)	815	498 (61.1)	11 (1.3)
発熱 <sup>c)</sup>	1	993	102 (10.3)	7 (0.7)	974	73 (7.5)	3 (0.3)
	2	940	163 (17.3)	21 (2.2)	924	151 (16.3)	20 (2.2)
	3	914	115 (12.6)	13 (1.4)	901	123 (13.7)	17 (1.9)
	4	826	120 (14.5)	22 (2.7)	815	114 (14.0)	24 (2.9)

a) 電子日誌より評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が7cmを超える

注射部位疼痛：腕の動きが制限される

食欲減退：食事の拒否

睡眠増加：通常の日常活動に関心（反応）を示さなくなるほどの傾眠状態（睡眠増加）

易刺激性：泣き止まない状態

c) 38.0℃以上。38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、本剤接種群で6例、13vPnC接種群で1例の治験参加者に40℃を超える発熱が生じた。



接種後に全身反応を報告した治験参加者の割合は、本剤群と 13vPnC 群とで同程度であった。最も多く報告された全身反応は、いずれの接種群でも易刺激性であり、次いで傾眠状態であった。全身反応の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、持続期間（中央値）は 1～3 日間でおおむね回復した。発熱を報告した治験参加者の割合は、本剤群と 13vPnC 群とで同程度であり（7.5%～17.3%）、38.9℃を超える発熱はまれであった。

1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月まで及び 4 回目接種から 4 回目接種後 1 ヶ月までの AE 及び副反応の発現割合は、本剤筋肉内接種群 41.1%（411/1,001 例）及び 0.7%（7/1,001 例）、13vPnC 筋肉内接種群 43.5%（429/987 例）及び 0.8%（8/987 例）であった。いずれかの群で 2%以上に発現したその他の AE 及びその副反応の発現状況は表のとおりであった。

いずれかの群で 2%以上に発現した AE 及びその副反応（安全性解析対象集団）

	AE		副反応	
	本剤筋肉内接種群（1,001 例）	13vPnC 筋肉内接種群（987 例）	本剤筋肉内接種群（1,001 例）	13vPnC 筋肉内接種群（987 例）
全体	411（41.1）	429（43.5）	7（0.7）	8（0.8）
上気道感染	114（11.4）	112（11.3）	0	0
中耳炎	56（5.6）	50（5.1）	0	0
急性中耳炎	38（3.8）	37（3.7）	0	0
上咽頭炎	27（2.7）	32（3.2）	0	0
ウイルス性上気道感染	27（2.7）	20（2.0）	0	0
アトピー性皮膚炎	25（2.5）	25（2.5）	1（0.1）	0
細気管支炎	24（2.4）	24（2.4）	0	0
胃食道逆流性疾患	24（2.4）	22（2.2）	0	1（0.1）
発熱	23（2.3）	21（2.1）	1（0.1）	1（0.1）
湿疹	22（2.2）	28（2.8）	0	0
鼻閉	22（2.2）	19（1.9）	0	0
咳嗽	22（2.2）	18（1.8）	0	0
脂漏性皮膚炎	16（1.6）	23（2.3）	0	0

発現例数 [発現割合 (%) ]、MedDRA version 25.0

各回接種後 7 日間の局所反応及び全身反応について、1 回目接種から 4 回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

1 回目接種から 4 回目接種後 6 ヶ月までに SAE を報告した治験参加者の割合は、本剤筋肉内接種群 4.5%（5/1,001 例）及び 13vPnC 筋肉内接種群 3.1%（31/987 例）に認められ、内訳は表のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

### SAE（安全性解析対象集団）

本剤筋肉内接種群	RS ウイルス細気管支炎 7 例、RS ウイルス感染 5 例、細気管支炎 4 例、肺炎、脱水、発育不全及び熱性痙攣各 2 例、貧血、免疫性血小板減少症、嘔吐、全身性炎症反応症候群、アデノウイルス感染、水疱性膿痂疹、蜂巣炎、コロナウイルス感染、感染性クループ、デング熱、ノロウイルス性胃腸炎、ウイルス性消化管感染、扁桃腺炎、手足口病、急性中耳炎、RS ウイルス肺炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、ウイルス感染、偶発的製品曝露、硬膜外血腫、転倒、頭蓋骨骨折、硬膜下血腫及び川崎病各 1 例（重複含む）
13vPnC 筋肉内接種群	胃腸炎 5 例、細気管支炎 4 例、RS ウイルス細気管支炎 3 例、大腸菌性尿路感染、RS ウイルス感染及び熱性痙攣各 2 例、小球性貧血、腸重積症、COVID-19、手足口病、メタニューモウイルス細気管支炎、肺炎、壊死性肺炎、ウイルス性気道感染、シュードモナス性尿路感染、ウイルス感染、偶発的中毒、熱傷、脱水、発育不全、低血糖性痙攣、部分発作、てんかん重積状態、急性呼吸不全及び喘息各 1 例（重複含む）

MedDRA version 25.0

治験中止に至った AE は、本剤筋肉内接種群 2 例（発育不全及び痙攣発作各 1 例）及び 13vPnC 筋肉内接種群 3 例（発育不全 1 例、てんかん及び蕁麻疹各 1 例）に認められ、13vPnC 筋肉内接種群で認められた蕁麻疹 1 例が副反応とされたが、回復した。

1 回目接種から 4 回目接種後 6 ヶ月までに NDCMC を報告した治験参加者の割合は低く、本剤筋肉内接種群（5.0%）と 13vPnC 筋肉内接種群（5.9%）とで同程度であり、この集団で起こりうる医学的事象と一致していた。

本剤又は 13vPnC の接種後に局所反応、全身反応及び AE を報告した治験参加者の割合は、性別、人種及びインフルエンザワクチンの同時接種の有無の各部分集団間でおおむね同程度であった。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
小児に対する特定使用成績調査（検討中）  
小児に対する製造販売後の使用実態下での本剤の安全性を検討予定である。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

肺炎球菌ワクチン

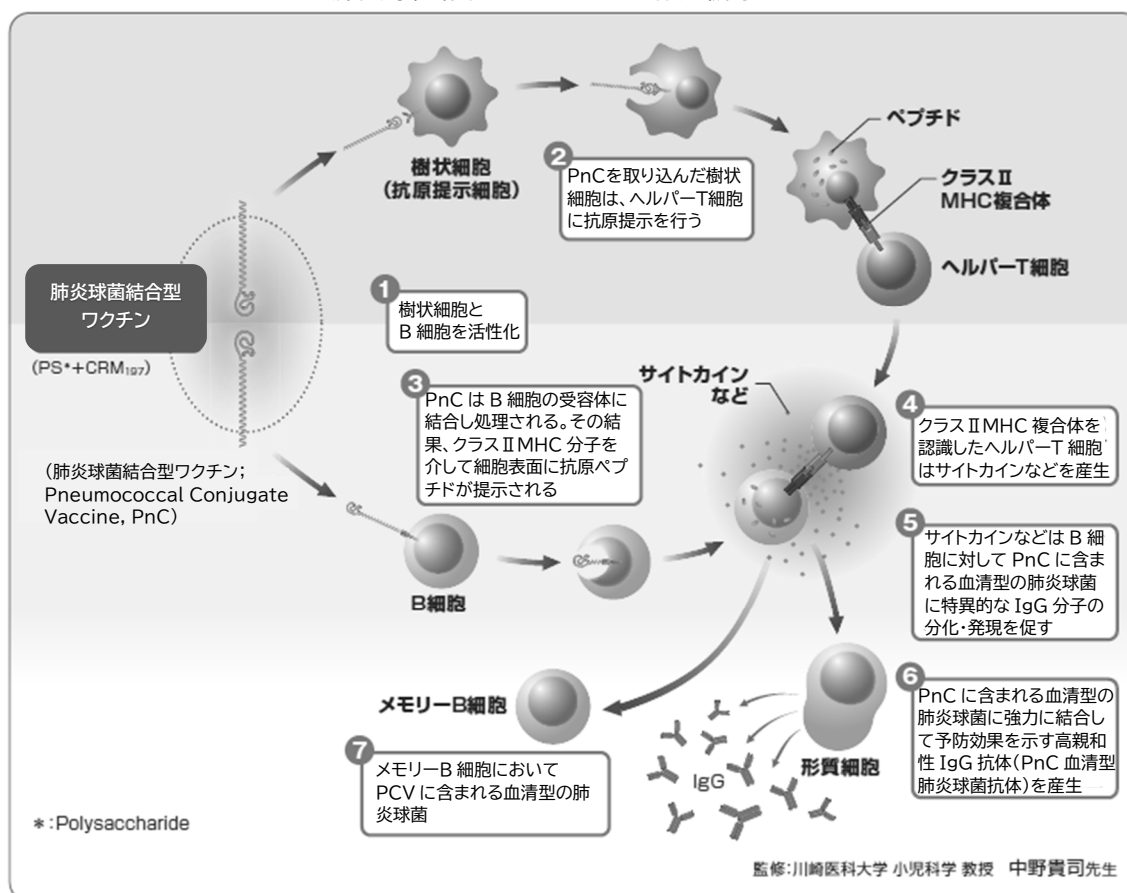
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は、キャリアタンパク質である CRM<sub>197</sub> に結合した 20 種類の血清型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有する。本剤の接種により、ポリサッカライドに対する T 細胞依存性の免疫応答及び抗体応答が誘導され、産生された抗体は肺炎球菌に対するオプソニン化、貪食作用及び殺菌作用を促進し、肺炎球菌感染症の予防に寄与する。また、メモリー B 細胞の産生を誘導することにより、肺炎球菌に対する免疫記憶を成立させる<sup>28、29</sup>。

肺炎球菌結合型ワクチンの作用機序<sup>29、30</sup>



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) マウスでの7種の新たな結合型ポリサッカライドの免疫原性評価<sup>31)</sup>

マウスを用いて、本剤に新たに追加する7種の血清型の抗原として選択した結合型ポリサッカライドの免疫原性を評価した。Swiss Webster マウス (各群 N=30) に血清型 8、10A、11A、12F、15B、22F 又は 33F の結合型ポリサッカライドを単価ワクチンとしてそれぞれ 0.001、0.01 及び 0.1  $\mu$ g の用量 [投与容量は 0.1mL とし、リン酸アルミニウムを 100  $\mu$ g (アルミニウム換算) 含有] で試験 0 週及び 3 週に皮下投与した (血清型 33F のみ試験 6 週に追加投与した)。試験 0 週及び 4 週 (血清型 33F は試験 7 週) に採取した血清を用いてそれぞれに対応する血清型の OPA 測定を行った。その結果、表に示すように、いずれの血清型においても OPA GMT の用量依存的な上昇が認められた。これらのデータから、本剤に新たに追加する7種の血清型 (8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F) の結合型ポリサッカライドは、それぞれ対応する血清型の肺炎球菌に対してマウスで免疫原性を示すことが確認された。

本剤に新たに追加する各血清型の結合型ポリサッカライドを単価ワクチンとして投与した  
マウスでの OPA GMT (各群 N=30)

血清型	OPA GMT (95%信頼区間)		
	0.001 $\mu$ g	0.01 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g
8	7 (4-11)	184 (87-387)	1934 (1, 313-2, 847)
10A	858 (556-1324)	1,015 (610-1,691)	4461 (3,065-6,494)
11A	326 (260-408)	1,391 (794-2,437)	4366 (3,063-6,223)
12F	40 (15-106)	417 (163-1,065)	880 (396-1,958)
15B	485 (413-569)	804 (565-1,145)	1563 (1,048-2,330)
22F	36 (16-78)	683 (373-1,252)	9015 (6,016-13,509)
33F	8 (5-13)	131 (54-314)	17567 (9,469-32,593)

## 2) ラットでの7種の新たな結合型ポリサッカライドの免疫原性評価<sup>31)</sup>

ラットを用いて、本剤に新たに追加する7種の血清型の抗原として選択した結合型ポリサッカライドの免疫原性を評価した。7価ワクチンを調製し(0.5mLあたり各血清型の結合型ポリサッカライドを2.2 $\mu$ g、リン酸アルミニウムを125 $\mu$ g含有)、Wistar Han ラット(N=30)に0.1mLの投与容量で試験0、3及び6週に皮下投与した。試験0及び8週に採取した血清を用いて、Luminex社のマルチプレックス分析法である直接結合Luminexイムノアッセイ(dLIA)によりIgG GMCを、OPA測定によりOPA GMTを求めた。その結果、表に示すように、いずれの血清型においても7価ワクチンの投与によりIgG GMC及びOPA GMTの上昇が認められた。これらのデータから、本剤に新たに追加する7種の血清型(8、10A、11A、12F、15B、22F及び33F)の結合型ポリサッカライドの多価ワクチンは、それぞれ対応する血清型の肺炎球菌に対してラットで免疫原性を示すことが確認された。

本剤に新たに追加する血清型の結合型ポリサッカライドから成る7価ワクチンを投与したラットでのIgG GMC及びOPA GMT (N=30)

血清型	IgG (dLIA)				OPA			
	0週 GMC U/mL	8週 GMC U/mL	8週 95%信頼区間	GMC比 8週:0週	0週 GMT	8週 GMT	8週 95%信頼区間	GMT比 8週:0週
8	0.1	358	264-485	3,580	8	1,493	1,092-2,041	187
10A	0.1	273	180-412	2,730	1,356	33,250	30,546-36,193	25
11A	0.1	2,043	1,488-2,804	20,430	3,161	17,389	14,039-21,538	6
12F	0.1	816	487-1,368	8,160	5	6,209	4,048-9,523	1,242
15B	0.1	280	181-434	2,800	5	3,372	2,215-5,131	674
22F	0.1	2,758	2,020-3,766	27,580	11	20,745	16,301-26,401	1,886
33F	0.1	165	95-287	1,650	916	22,176	17,407-28,252	24

注：IgG濃度が定量下限値未満の場合は、便宜上0.1U/mLとした。

## 3) ウサギでの本剤の免疫原性評価<sup>31)</sup>

ウサギを用いて、本剤の免疫原性を評価した。雌ニュージーランドホワイト種(NZW)ウサギ(N=10)に本剤[0.5mLあたり各血清型の結合型ポリサッカライドを2.2 $\mu$ g(血清型6Bのみ4.4 $\mu$ g)、リン酸アルミニウムを125 $\mu$ g(アルミニウム換算)含有]を0.5mLの投与容量(ヒト投与容量と同量)で試験0週及び2週に筋肉内投与した。試験0週及び4週に採取した血清を用いてdLIAによりIgG GMCを、OPA測定によりOPA GMTを求めた。なお、測定の時期は、これまでの経験から抗体反応のピークと予想される試験4週と設定した。

IgG GMC及びOPA GMTの投与前値(試験0週)はいずれの血清型においても検出下限値未満又は極めて低値であった。試験4週では、いずれの血清型においてもIgG GMC及びOPA GMTの顕著な上昇が認められた。各血清型のIgG GMCは投与前値の120倍~3,681倍まで上昇し、試験4週のOPA GMTは投与前値の27倍~1,434倍であった。

本剤を投与したウサギでの IgG GMC 及び OPA GMT (N=10)

血清型	IgG (dLIA)				OPA			
	0週 GMC U/mL	4週 GMC U/mL	4週 95%信頼区間	GMC比 4週:0週	0週 GMT	4週 GMT	4週 95%信頼区間	GMT比 4週:0週
1	0.08	28	19-43	379	4	106	69-164	27
3	0.08	116	76-176	1,542	4	286	193-425	72
4	0.08	62	39-97	821	4	1,477	1,005-2,163	369
5	0.08	49	33-71	648	4	509	350-742	127
6A	0.03	30	14-66	1,209	4	3,682	2,743-4,944	849
6B	0.08	58	36-94	775	4	4,469	3,002-6,653	1,117
7F	0.02	62	39-101	3,681	6	3,226	2,226-4,675	500
9V	0.05	30	19-48	644	6	956	634-1,442	150
14	0.08	34	20-60	457	12	506	348-736	42
18C	0.05	106	67-166	2,115	4	1,942	1,263-2,986	485
19A	0.08	112	73-171	1,493	4	1,580	1,071-2,332	395
19F	0.08	178	119-266	2,372	4	3,392	2,085-5,519	848
23F	0.05	48	23-103	960	4	1,514	889-2,577	378
8	0.13	144	100-207	1,149	4	1,388	988-1,949	333
10A	0.13	54	31-94	433	5	1,129	732-1,741	236
11A	0.13	178	125-254	1,423	7	10,483	6,373-17,241	1,434
12F	0.08	31	15-63	408	4	828	608-1,127	191
15B	0.05	70	51-98	1,410	6	1,332	949-1,869	210
22F	0.10	172	118-250	1,811	5	1,304	1,000-1,700	279
33F	0.12	14	10-20	120	54	1,490	1,117-1,989	28

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

---

## VII. 薬物動態に関する項目

---

新たな接種経路、新規アジュバント又は賦形剤が用いられる場合を除き、通常、ワクチン製剤では薬物動態試験は求められていない。本剤においては、いずれも用いられていないため、薬物動態試験は実施していない。なお、WHO の非臨床試験ガイドライン<sup>32、33)</sup> 及び「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施は求められていない。

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

- (6) その他  
該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし

- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし

- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし

- (3) 乳汁への移行性  
該当資料なし

- (4) 髄液への移行性  
該当資料なし

- (5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

- (6) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし



## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 接種不相当者

#### 2. 接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.2 明らかな発熱を呈している者
- 2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

#### <解説>

予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に基づき、予防接種を受けることが適当でない者を記載した。

- 2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを起こしたことがある者への本剤の接種は避けること。本剤の接種により同様の症状を発現する可能性がある。
- 2.2 明らかな発熱を呈している者への本剤の接種は避けること。  
なお、明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関又は施設で行い、接種前に健康状態を把握すること。
- 2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者への本剤の接種は避けること。重篤な急性疾患にかかっている場合には、病気の進行状況が不明である。  
なお、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。
- 2.4 前記 2.1 から 2.3 以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者への本剤の接種は避けること。接種不相当者は、個別のケース毎に接種医が判断することになる。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること（小児への同時接種については厚生労働省のホームページ<sup>34)</sup>を参照）。[7.3 参照]

#### <解説>

- 8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠すること。  
以下に厚生労働省のホームページより該当する URL を記載する。  
予防接種実施規則  
[https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=333M50000100027](https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=333M50000100027)  
定期接種実施要領  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001092480.pdf>
- 8.2 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき設定した。「接種不相当者」、「接種要注意者」等を識別するために大変重要であるので、本剤の接種前に、問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって被接種者の健康状態を必ず確認すること。
- 8.3 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき設定した。本剤接種後の局所の異常反応や、体調の変化による異常な症状の出現等による健康被害を未然に防ぐために、被接種者又はその保護者に対して、留意するよう伝えること。
- 8.4 本剤は他のワクチンと同様に、同時接種により少ない受診回数で多数の抗原に対する免疫の獲得が期待されるという利点があるが、それぞれ単独接種することもできる旨を説明すること。特に重篤な基礎疾患に罹患している被接種者に同時接種する場合は、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

##### 9.1.1 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

##### 9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3 参照]

##### 9.1.3 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

##### 9.1.4 過去に痙攣の既往のある者

##### 9.1.5 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

##### 9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉内注射部位の出血のおそれがある。

#### <解説>

9.1.1、9.1.2 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、保護者あるいは被接種者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

9.1.3～9.1.5 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、保護者あるいは被接種者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

9.1.6 これらの被接種者に対しては、筋肉内注射部位の出血のおそれがあるため、注意して接種すること。

(2) 腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害を有する者**

接種要注意者である。 [9.1.2 参照]

<解説>

平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。腎機能障害を有する被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、保護者あるいは被接種者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

(3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害を有する者**

接種要注意者である。 [9.1.2 参照]

<解説>

平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。肝機能障害を有する被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、保護者あるいは被接種者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 生後 6 週未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の Company Core Data Sheet (CCDS : 企業中核データシート) に基づき設定した。

\*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副反応

### 11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副反応と初期症状

##### 11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.2 痙攣（熱性痙攣を含む）（0.1%<sup>a, c</sup>）

11.1.3 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。

a) 発現頻度は国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）の結果を合算して集計

c) 国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）での本剤皮下接種群及び本剤筋肉内接種群を合算して集計

<解説>

国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験<sup>22~24</sup>）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験<sup>20~22</sup>）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験<sup>22, 25</sup>）の結果及び「プレベナー13 水性懸濁注」電子添文に基づき設定した。

(2) その他の副反応

11.2 その他の副反応				
	10%以上 <sup>a)</sup>	1~10%未満 <sup>a)</sup>	1%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明
皮膚			発疹 <sup>c)</sup> 、紫斑 <sup>c)</sup> 、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎	蕁麻疹、蕁麻疹様発疹、血管性浮腫、多形紅斑
呼吸器				感冒（鼻咽頭炎等）
局所症状（注射部位）	疼痛・圧痛（59.9%） <sup>b, c, d)</sup> 、 紅斑（57.3%） <sup>b, c)</sup> 、 腫脹（45.1%） <sup>b, c)</sup>		硬結 <sup>c)</sup>	蕁麻疹、皮膚炎、そう痒感
胃腸障害	食欲減退（46.2%） <sup>b, c)</sup>		下痢、嘔吐	
血管及びリンパ系障害				注射部位に限局したリンパ節症
精神神経系	易刺激性（79.3%） <sup>b, c)</sup> 、 傾眠状態（78.5%） <sup>b, c)</sup>			泣き、筋緊張低下- 反応性低下発作、不安定睡眠
過敏症反応			注射部位過敏反応	顔面浮腫、呼吸困難、気管支痙攣
その他	発熱（39.4%） <sup>b, c)</sup>			

a) 発現頻度は国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）の結果を合算して集計

b) 国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）において電子日誌により収集した副反応の発現割合

c) 国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）での本剤皮下接種群及び本剤筋肉内接種群を合算して集計

d) 動かしにくくなるほどの注射部位疼痛・圧痛を含む

<解説>

国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験<sup>22~24)</sup>）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験<sup>20~22)</sup>）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験<sup>22, 25)</sup>）の結果に基づき設定した。なお、頻度不明欄には上記試験ではみとめられなかったが、「プレベナー13 水性懸濁注」電子添文に記載のある事象及び本剤のCCDS（企業中核データシート）に記載のある事象を設定した。

\*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書



◆項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

器官分類		症例数 / 全症例数	発現頻度 (%)
皮膚	アトピー性皮膚炎	1 / 1674	0.1
	接触皮膚炎	1 / 1674	0.1
	発疹	1 / 1674	0.1
	紫斑	1 / 1674	0.1
局所症状 (注射部位)	疼痛・圧痛	1001 / 1671	59.9
	紅斑	957 / 1671	57.3
	腫脹	754 / 1671	45.1
	硬結	13 / 1674	0.8
	注射部位過敏反応	1 / 1674	0.1
胃腸障害	食欲減退	772 / 1671	46.2
	下痢	4 / 1674	0.2
	嘔吐	1 / 1674	0.1
精神神経系	易刺激性	1325 / 1671	79.3
	傾眠状態	1312 / 1671	78.5
	痙攣	1 / 1674	0.1
その他	発熱	658 / 1671	39.4

(2023年6月 社内集計)

MedDRA/J v24.1 (B7471016 試験)、v25.0 (B7471003 試験、B7471011 試験)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤接種時の注意

##### 14.1.1 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。
- (2) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること（開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと）。
- (3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。 [7.3 参照]
- (4) 他のワクチンと同時に本剤を接種する場合、異なる部位に注射すること。 [7.3 参照]
- (5) 接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁すること。シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とすること。もし反転を繰り返しても沈殿物（塊）があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜること。
- (6) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- (7) 本剤を凍結しないこと。凍結した場合は廃棄すること。

##### 14.1.2 皮下注射時

皮下接種する場合、通常、上腕伸側に、アルコール等で消毒した上で、接種すること。また、血管内への投与は行わないこと。

##### 14.1.3 筋肉内注射時

- (1) 通常、三角筋中央部に、1歳未満は大腿前外側部（外側広筋）に、1～2歳は大腿前外側部（外側広筋）又は三角筋中央部にアルコール等で消毒した上で、接種すること。なお、明らかに筋肉量が少ない場合などは、年齢に関係なく大腿前外側部（外側広筋）に接種することも可能である。臀部には接種しないこと。また、血管内への投与は行わないこと。
- (2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等の損傷を避けるため、以下の点に注意すること。
  - ・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
  - ・神経走行部位を避けること。
  - ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

### <解説>

- 14.1.1 (1) 本剤のCCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。
  - 14.1.1 (2)、(3) 「プレベナー13水性懸濁注」電子添文と同一である。
  - 14.1.1 (4) 他剤との同時接種時の注意として設定した。
  - 14.1.1 (5) 「プレベナー13水性懸濁注」電子添文に基づき設定した。
  - 14.1.1 (6) 「プレベナー13水性懸濁注」電子添文と同一である。
  - 14.1.1 (7) 本剤のCCDSに基づき設定した。
  - 14.1.2 本剤のCCDS及び「プレベナー13水性懸濁注」電子添文に基づき設定した。
  - 14.1.3 (1) 日本小児科学会発行「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第2版）」及び本剤のCCDSに基づき設定した。
  - 14.1.3 (2) 「プレベナー13水性懸濁注」電子添文に基づき設定した。
- \*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

## <使用方法>

この操作にあたっては、細菌等による汚染に十分注意すること。  
また、接種液を他のシリンジ等に移し替えて使用してはならない。

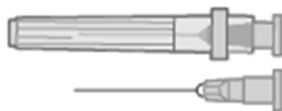
●2～8℃で保管してください。

### ● 接種液の調製

#### 1 接種に使用する注射針<sup>注</sup>を用意する。

被接種者の体格を勘案し、適切な注射針を選択すること。

注：本剤には注射針が添付されていない。



#### 2 プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ調体（パレル部）をつまんで取り出す。



#### 3 接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。（気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。）

もし反転を繰り返しても沈殿物（塊）があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜる。注射針をシリンジに取り付けた状態、またシリンジ内部の気泡を抜いた状態では、混和が不十分となる場合があるため、シリンジキャップをはずす前に、懸濁を行うこと。



#### 4 シリンジキャップをはずす。

ルアーロックアダプターを保持し、シリンジキャップをゆっくり時計と反対回りに回しながらシリンジ先端のルアーロックアダプターからはずす。（シリンジキャップをはずす際に、接種液が漏れないように注意すること。）



#### 5 注射針をシリンジに取り付ける。

シリンジのルアーロックアダプターの溝に沿って、使用する注射針を時計回りに回しながら、軽く取り付ける。（取り付ける際は、シリンジ先端に触れないように注意すること。）



#### 6 注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

シリンジのルアーロックアダプターを保持し、注射針の回転が止まるまで、注射針を時計回りに回すことで、注射針がしっかり取り付けられていることを確認する。

（回転が止まった後も無理に回転させた場合、注射針の針基が破損する場合がある。また、回転が途中の場合、シリンジへの接続が不十分となり、液漏れする場合がある。）



#### 7 接種直前に気泡を抜く。

均一に懸濁されているかを確認し、不十分な時は再度振り混ぜる。それから、接種直前に気泡を上部に集めてからプランジャー（押し）をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

（注射針とシリンジの接続部からの液漏れの有無を確認する。）



## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施していない。感染症ワクチンの開発及び承認取得を目的とした安全性薬理試験は、生理機能に対する懸念が認められない限り不要と考えられている。なお、ウサギを用いた反復投与毒性試験では、心血管系、呼吸器系又は神経系に対する影響を示唆する一般状態の変化はみられなかった。また、本剤の臨床試験では、特段懸念される心臓に関連する有害事象及び心筋トロポニン I 濃度の上昇は認められていない。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>35)</sup>

本剤の単回投与毒性試験は実施していないが、ウサギを用いた反復投与毒性試験の初回投与時に単回投与毒性を評価した。その結果、被験物質による毒性変化は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量 <sup>a)</sup> (mL)	概略の致死量 (mL)
ウサギ	筋肉内	0、0.5、1.0	>1.0

a) ポリサッカライドとして、血清型 1、3、4、5、6A、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM<sub>197</sub> 結合体を 4.4 µg/mL、血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM<sub>197</sub> 結合体を 8.8 µg/mL の濃度で含む投与液の投与容量を示した。

## (2) 反復投与毒性試験<sup>36)</sup>

雌雄 NZW ウサギ (10 例/性/群) に、生理食塩液又は溶媒 (対照 : 0.5mL/回) もしくは本剤 (臨床用量又はその 2 倍量 : 0.5mL/回又は 1.0mL/回) を 2 週間に 1 回、計 5 回筋肉内投与して毒性を評価した。また、最終投与後 4 週間の休薬期間を設けて回復性を評価した。

すべての動物が予定剖検日まで生存した。体温、体重、摂餌量、眼科学的所見、血液学的検査値、尿検査値、剖検所見及び器官重量には本剤投与に起因する影響は認められなかった。

一般状態観察では、投与部位の結節 (小さく硬い) が投与期間中及び休薬期間中に認められた。これらの結節は一過性で、剖検時にはみられなかった。低頻度で一過性の所見であり、7vPnC 及び 13vPnC を含むアルミニウム含有ワクチンの筋肉内又は皮下投与後にもみられた変化で想定されたものであることから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した<sup>37)</sup>。

本剤の投与に関連するフィブリノゲン (FIB) 及び C 反応性蛋白 (CRP) の増加が認められたが、いずれの変化も一過性で、ワクチン抗原に起因する想定内の免疫応答<sup>38)</sup>であったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

病理組織学的検査では、投与部位において、投与期間終了時に軽微から中等度の慢性活動性炎症と筋線維の変性・壊死が認められた。慢性炎症は軽微であり、回復性が認められた。投与部位の炎症反応は、注射の刺し跡に沿って皮膚や筋肉に限局してみられることが多かった。本剤投与群における投与部位反応の重症度は、溶媒対照群と同等であったが、生理食塩液対照群よりも高かった。投与期間終了時の病理組織学的検査において脾臓及び腸骨・鼠径リンパ節での胚中心におけるリンパ球の増加が軽微から軽度のみられたが、休薬期間終了時には回復性が示された。本剤投与群における当該所見の発現頻度及び重症度は、生理食塩液対照群よりもわずかに高かった。リンパ組織における未熟 B リンパ球による胚中心の拡大は、ワクチン抗原に対する生理的な免疫応答として想定されたものであり<sup>39)</sup>、程度も軽かったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。病理組織学的検査において心臓の心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症又は線維化がみられた。これらの所見は本剤とは関連がなく、動物の取り扱いや実験操作に伴うストレスによって認められた可能性が高いと考えられた。

以上のように、ウサギに臨床用量の 2 倍量の本剤を 5 回 (2 週間に 1 回) 筋肉内投与したところ、想定された可逆性の局所炎症反応がみられ、全身性の影響は確認されなかった。したがって本剤の無毒性量はいずれも臨床用量の 2 倍量と判断した。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 <sup>a)</sup> (mL/回)	無毒性量 (mL/回)	毒性所見
ウサギ	2 週間に 1 回、 計 5 回投与	筋肉内	0、0.5、1.0	1.0	なし

a) ポリサッカライドとして、血清型 1、3、4、5、6A、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM<sub>197</sub> 結合体を 4.4 µg/mL、血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM<sub>197</sub> 結合体を 8.8 µg/mL の濃度で含む投与液の投与容量を示した。

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験<sup>40)</sup>

雌 NZW ウサギ (44 例/群) に、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (臨床用量) を交配開始前 17 日及び 4 日並びに妊娠 10 日及び 24 日の計 4 回、筋肉内投与した。各群 44 例の雌ウサギを 2 つのサブグループに分け、無処置雄と交配させた後、22 例については妊娠 29 日に帝王切開を行い、胚・胎児発生への影響を評価した (帝王切開サブグループ)。残りの 22 例については分娩させ、生後 35 日の離乳まで出生児の発達を評価した (分娩サブグループ)。

本剤投与に関連する母動物の交配及び受胎能への影響並びに卵巣及び子宮内容物の異常はみられなかった。また、胎児の生存及び成長への影響並びに外表、内臓及び骨格の奇形、異常及び変異は認められず、出生児の聴覚性驚愕反射及び瞳孔収縮反射への影響も認められなかった。

#### (6) 局所刺激性試験<sup>41)</sup>

本剤の筋肉内投与における局所刺激性を、反復投与毒性試験の一般状態観察、投与部位観察及び投与部位の病理組織学的検査によって評価した。投与部位でみられた所見は、他のアルミニウム含有ワクチンの投与でみられたものと一致しており<sup>42)</sup>、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

雌 NZW ウサギ (6 例) に臨床用量の本剤 (投与容量として 0.5mL) を単回皮下投与し、局所刺激性を評価した。投与後、3 例については 3 日間、残りの 3 例については 14 日間観察し、それぞれ試験 4 日又は 15 日に剖検した。本剤投与に起因すると考えられる紅斑及び浮腫が高頻度でみられ、本剤投与部位の結節が 1 例に認められたが、一過性の想定された所見であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。その他に本剤の投与に関連する変化はみられなかった。

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：プレベナー20 水性懸濁注 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 23F）-CRM<sub>197</sub> 結合体 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：2年

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

シリンジは水平方向に保管すること。シリンジを立てて保管した場合、薬液中の沈殿物が懸濁しにくくなるおそれがある。

### 5. 患者向け資料

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：プレベナー13 水性懸濁注、バクニューバンス水性懸濁注シリンジ、ニューモボックス NP シリンジ

### 7. 国際誕生年月日

2021年6月8日（米国）



8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
プレベナー20 水性懸濁注	2024年3月26日	30600AMX00115	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2024年3月26日～2032年3月25日（8年）

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
プレベナー20 水性懸濁注	薬価基準未収載	631140LC1023		薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Ganaie, F. et al. : mBio. 2020 ; 11 (3) : e00937- e00920 (PMID : 32430472)
- 2) Wahl, B. et al. : Lancet Glob Health. 2018 ; 6 (7) : e744-e757 (PMID : 29903376)
- 3) <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (最終確認日 2023 年 12 月 12 日)
- 4) Quesada, M. G. et al. : Open Forum Infect Dis. 2021 ; 8 (Supplement\_1) : S683-S684
- 5) Nakano, S. et al. : Vaccine. 2020 ; 38 (7) : 1818-1824 (PMID : 31882246)
- 6) Mendes, R.E. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 59 (9) : 5595-5601 (PMID : 26124173)
- 7) Metcalf, B.J. et al. : Clin Microbiol Infect. 2016 ; 22 (1) : 60.e9-60.e29 (PMID : 26363404)
- 8) Tomczyk, S. et al. : Clin Infect Dis. 2016 ; 62 (9) : 1119-1125 (PMID : 26908787)
- 9) Amin-Chowdhury, Z. et al. : Vaccine. 2021 ; 39 (14) : 1997-2004 (PMID : 33715901)
- 10) Zulz, T. et al. : J Clin Microbiol. 2013 ; 51 (5) : 1402-1407 (PMID : 23408692)
- 11) Ikuse, T. et al. : Epidemiol Infect. 2018 ; 146 (14) : 1793-1796 (PMID : 30070189)
- 12) Zivich, P.N. et al. : Pneumonia (Nathan). 2018 ; 10 : 11 (PMID : 30410854)
- 13) Rokney, A. et al. : Emerg Infect Dis. 2018 ; 24 (3) : 453-461 (PMID : 29460732)
- 14) Thigpen, M.C. et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 (21) : 2016-2025 (PMID : 21612470)
- 15) Olarte, L. et al. : Clin Infect Dis. 2015 ; 61 (5) : 767-775 (PMID : 25972022)
- 16) Amin-Chowdhury, Z. et al. : Clin Infect Dis. 2020 ; 71 (8) : e235-e243 (PMID : 31955196)
- 17) Oligbu, G. et al. : Clin Infect Dis. 2017 ; 65 (2) : 308-314 (PMID : 28605414)
- 18) Harboe, Z.B. et al. : PLoS Med. 2009 ; 6 (5) : e1000081 (PMID : 19468297)
- 19) Beall, B. et al. : Front Microbiol. 2018 ; 9 : 2670 (PMID : 30524382)
- 20) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (B7471003 試験) (2024 年 3 月 26 日承認 CTD2.7.6.4)
- 21) Senders, S. et al. : Pediatr Infect Dis J. 2021 ; 40 (10) : 944-951 (PMID : 34525007)
- 22) プレベナー20 水性懸濁注審査報告書 (2024 年 2 月 19 日)
- 23) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (B7471016 試験) (2024 年 3 月 26 日承認 CTD2.7.3.2、2.7.4.2)
- 24) Ishihara, Y. et al. : Int J Infect Dis. 2024 ; 141 : 106942 (PMID : 38242195)
- 25) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験) (2024 年 3 月 26 日承認 CTD2.7.3.2)
- 26) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 3, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. In: WHO Technical Report Series No 977, Sixtieth report, 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization. p.91-151.
- 27) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験) 補助資料
- 28) Pilishvili, T. et al. : Vaccine. 2015 ; 33 (Suppl. 4) : D60-D65 (PMID : 26116257)
- 29) Clutterbuck, E. A. et al. : J Infect Dis. 2012 ; 205 (9) : 1408-1416 (PMID : 22457293)  
[本研究は、ファイザー社の支援を受けた]
- 30) Lindberg, A. A. : Vaccine. 1999 ; 17 (Suppl 2) : S28-36 (10506406)
- 31) 社内資料：マウス、ラット、ウサギにおける薬理試験 (2023 年 3 月 26 日承認 CTD2.6.2.2.5.1、CTD2.6.2.2.5.2、CTD2.6.2.2.5.3)
- 32) WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005

- 33) WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014
- 34) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についての Q&A (厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課)  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016yw1.html>
- 35) 社内資料：単回投与毒性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.2）
- 36) 社内資料：反復投与毒性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.3.1）
- 37) Fawcett, H.A. et al. : Arch Dermatol. 1984 ; 120 (10) : 1318-1322 (PMID : 6207779)
- 38) Destexhe, E. et al. : J Pharmacol Toxicol Methods. 2013 ; 68 (3) : 367-373 (PMID : 23624216)
- 39) Elmore, S.A. : Toxicol Pathol. 2006 ; 34 (5) : 648-655 (PMID : 17067950)
- 40) 社内資料：生殖発生毒性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.6.1）
- 41) 社内資料：局所刺激性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.7.1）
- 42) Lambrecht, B.N. et al. : Curr Opin Immunol. 2009 ; 21 (1) : 23-9 (PMID : 19246182)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2023年10月時点で、成人（18歳以上）を対象に、40カ国以上において承認されており、その内、米国、カナダ及びアルゼンチンで小児（6週齢～17歳）に対しても承認を取得している。

#### 外国における発売状況

(2023年4月時点)

国名	米国
会社名	Pfizer Inc. (製造元: Wyeth Pharmaceuticals LLC)
販売名	PREVNAR 20
承認年月日	2021年
剤形及び含量	0.5 mL single-dose pre-filled syringe
効能又は効果	<p>Prevnar 20 is a vaccine indicated for</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• active immunization for the prevention of invasive disease caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 6 weeks of age and older.</li><li>• active immunization for the prevention of otitis media caused by <i>S. pneumoniae</i> serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F in individuals 6 weeks through 5 years of age.</li><li>• active immunization for the prevention of pneumonia caused by <i>S. pneumoniae serotypes</i> 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 18 years of age and older.</li></ul> <p>The indication for the prevention of pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, and 33F in individuals 18 years of age and older is approved under accelerated approval based on immune responses as measured by opsonophagocytic activity (OPA) assay. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.</p>
用法及び用量	<p><b>2.3 Vaccination Schedule for Individuals 6 Weeks Through 15 Months of Age</b></p> <p>Administer Prevnar 20 as a 4-dose series at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age (and at least 2 months after the third dose). The first dose may be given as early as 6 weeks of age.</p> <p><b>2.4 Catch-Up Vaccination Schedule for Unvaccinated Individuals 7 Months Through 17 Years of Age</b></p> <p>Individuals 7 months through 17 years of age who have never received a pneumococcal conjugate vaccine may receive Prevnar 20 according to the schedule in Table 1:</p>

**Table 1. Catch-Up Vaccination Schedule for Individuals Initiating Vaccination at 7 Months Through 17 Years of Age\***

Age at First Dose	Total Number of 0.5-mL Doses
7 through 11 months of age	3 <sup>†</sup>
12 through 23 months of age	2 <sup>‡</sup>
24 months of age and above	1

\*The vaccination schedule is based on the catch-up schedule for Prevnar 13 (Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM<sub>197</sub> Protein]).

<sup>†</sup>The first 2 doses at least 4 weeks apart; third dose after the one-year birthday, separated from the second dose by at least 2 months.

<sup>‡</sup>Two doses at least 2 months apart.

**2.5 Catch-Up Vaccination Schedule for Individuals Previously Vaccinated With One or More Doses of a Lower Valency Pneumococcal Conjugate Vaccine**

Administer a single dose of Prevnar 20 to individuals 15 months through 17 years of age previously vaccinated with one or more doses of a lower valency pneumococcal conjugate vaccine. The dose of Prevnar 20 should be administered at least 8 weeks after the last dose of the lower valency pneumococcal conjugate vaccine.

**2.6 Vaccination Schedule for Individuals 18 Years of Age and Older**

Prevnar 20 is administered as a single dose.

(2023年12月時点)

国名	EU
会社名	Pfizer Ltd
販売名	Apexxnar suspension for injection in pre-filled syringe
承認年月日	2022年2月
剤形及び含量	0.5 mL suspension for injection in pre-filled syringe
効能又は効果	Active immunisation for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> in individuals 18 years of age and older. Apexxnar should be used in accordance with official recommendations.
用法及び用量	<p><u>Posology</u></p> <p><i>Individuals 18 years of age and older</i></p> <p>Apexxnar is to be administered as a single dose to individuals 18 years of age and older.</p> <p>The need for revaccination with a subsequent dose of Apexxnar has not been established.</p> <p>No data on sequential vaccination with other pneumococcal vaccines or a booster dose are available for Apexxnar. Based on the clinical experience with Prevenar 13 (a pneumococcal conjugate vaccine consisting of 13 polysaccharide conjugates that are also in Apexxnar), if the use of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumovax 23 [PPSV23]) is considered appropriate, Apexxnar should be given first.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Apexxnar in children and adolescents younger than 18 years of age have not been established. No data are available.</p> <p><i>Special populations</i></p> <p>There are no data with Apexxnar in special populations.</p> <p>Limited experience from clinical studies with Prevenar 13 (a pneumococcal conjugate vaccine consisting of 13 polysaccharide conjugates that are also in Apexxnar) are available in adults at higher risk of pneumococcal infection either immunocompromised individuals or following bone marrow transplantation.</p> <p>Based on these data the following posology was recommended for Prevenar 13:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Individuals at higher risk of pneumococcal infection (e.g., individuals with sickle cell disease or HIV infection), including those previously vaccinated with 1 or more doses of PPSV23, were recommended to receive at least 1 dose of Prevenar 13.</li> <li>- In individuals with a hematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended immunisation series with Prevenar 13 consisted of 4 doses of 0.5 mL each. The primary series consisted of 3 doses, with the first dose given 3 to 6 months after HSCT and with an interval of at least 1</li> </ul>

	month between doses. A booster dose was recommended 6 months after the third dose.
--	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

**【効能又は効果】**

小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

**【用法及び用量】**

- ・初回免疫：通常、1回 0.5mL ずつを 3回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・追加免疫：通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

##### 9.4 生殖能を有する者

設定されていない

##### 9.5 妊婦

設定されていない

##### 9.6 授乳婦

設定されていない

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年4月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of Prevnar 20 in pregnant women. Available data on Prevnar 20 administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.</p> <p>A developmental toxicity study was performed in female rabbits administered Prevnar 20 prior to mating and during gestation. The dose was 0.5 mL at each occasion (a single human dose is 0.5 mL). This study revealed no evidence of harm to the fetus due to Prevnar 20.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In a developmental toxicity study, female rabbits were administered Prevnar 20 by intramuscular injection twice prior to mating (17 days and 4 days prior to mating) and twice during gestation (Gestation Days 10 and 24), 0.5 mL/rabbit/occasion (a single human dose). No adverse effects on pre-weaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether Prevnar 20 is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of Prevnar 20 on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with</p>



	the mother's clinical need for Prevnar 20 and any potential adverse effects on the breastfed child from Prevnar 20 or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2024年1月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類

Category : B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

#### 9.7 小児等

9.7.1 生後6週未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年4月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety of Prevnar 20 has been established in individuals 6 weeks through 17 years of age.</p> <p>The effectiveness of Prevnar 20 for the prevention of invasive disease caused by <i>S. pneumoniae</i> serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F has been established in individuals 6 weeks through 17 years of age.</p> <p>The effectiveness of Prevnar 20 in infants and children initiating vaccination at 7 months through 17 years of age and in children 15 months through 17 years of age previously vaccinated or incompletely vaccinated with a pneumococcal conjugate vaccine is supported by evidence from clinical studies in younger children who received a 4-dose series of Prevnar 20 and by evidence from clinical studies of catch-up vaccination with Prevnar 13 and Prevnar.</p> <p>The effectiveness of Prevnar 20 for the prevention of pneumonia has not been established in individuals younger than 18 years of age.</p> <p>The safety and effectiveness of Prevnar 20 in individuals younger than 6 weeks of age have not been established.</p>
英国のSPC (2023年11月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Apexxnar in children and adolescents younger than 18 years of age have not been established. No data are available.</p>

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

---

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

---

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

---

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

